JAN 10 1914

AUS DER UNIVERSITÄTS-POLIKLINIK FÜR KINDERKRANKHEITEN
ZU HALLE A. S. (DIREKTOR: PROFESSOR DR. STOELTZNER).

DER EINFLUSS DES STRONTIUMS AUF DIE ENTWICKLUNG DES KNOCHENGEWEBES WACHSENDER TIERE BEI VERSCHIEDENEM KALKGEHALT DER NAHRUNG

HABILITATIONSSCHRIFT

ZUR

ERLANGUNG DER VENIA LEGENDI FÜR DAS FACH DER KINDERHEILKUNDE

VORGELEGT

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG

VON

DR. FR. LEHNERDT

ASSISTENZARZT DER UNIVERSITÄTS-KINDER-POLIKLINIK ZU HALLE A. S.

SONDERABDRUCK AUS:

ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

BAND 1, HEFT 2, 1913.

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

1913.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/dereinflussdesst0000unse

AUS DER UNIVERSITÄTS-POLIKLINIK FÜR KINDERKRANKHEITEN
ZU HALLE A. S. (DIREKTOR: PROFESSOR DR. STOELTZNER).

DER EINFLUSS DES STRONTIUMS AUF DIE ENTWICKLUNG DES KNOCHENGEWEBES WACHSENDER TIERE BEI VERSCHIEDENEM KALKGEHALT DER NAHRUNG

HABILITATIONSSCHRIFT

ZUR

ERLANGUNG DER VENIA LEGENDI FÜR DAS FACH DER KINDERHEILKUNDE

VORGELEGT

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG

VON

DR. FR. LEHNERDT

ASSISTENZARZT DER UNIVERSITÄTS-KINDER-POLIKLINIK ZU HALLE A. S.

SONDERABDRUCK AUS:
ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN
BAND 1, HEFT 2, 1913.

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1913.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Schon vor einer Reihe von Jahren habe ich mit der Veröffentlichung von experimentellen Untersuchungen begonnen, die sich mit der Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Strontium beschäftigen.

Im ganzen waren folgende Versuche angestellt worden.

I. Versuch. 3 Tiere.

Drei 5 Wochen alte Doggen von demselben Wurf wurden kalkarm gefüttert:

Dogge I ohne weitere Zugabe (kalkarmer Hund).

Dogge II unter Zugabe von $Ca_3(PO_4)_2$ (Kalkhund).

Dogge III unter Zugabe von $Sr_3(PO_4)_2$ (Sr-Dogge I).

II. Versuch. 3 Tiere.

Drei 5 Wochen alte Doggen aus dem gleichen Wurf, die von derselben Mutter wie die Tiere des I. Versuches stammten, erhielten alle Strontiumphosphat:

Dogge I bei kalkarmer Nahrung (Sr-Dogge II).

Dogge II bei gewöhnlicher, gemischter Kost (Sr-Dogge III).

Dogge III bei gewöhnlicher, gemischter Kost und Zugabe von Calciumphosphat (Sr-Dogge IV).

III. Versuch. 5 Tiere (1 Muttertier, 4 Junge).

Eine hochtragende Bulldogghündin wurde während der letzten Zeit ihrer Gravidität kalkarm unter Zugabe von Calciumphosphat gefüttert. Zehn Tage nach Beginn des Versuches warf das Muttertier 4 Junge, von denen eins sofort getötet wurde. Die übrigen 3 wurden noch ein paar Wochen am Leben gelassen und von der Mutter gesäugt, die in derselben Weise kalkarm unter Strontiumphosphatzugabe weiter gefüttert wurde.

IV. Versuch. 36 Tiere (4 Muttertiere, 32 Junge).

Vier Kaninchen wurden während eines Teiles oder der ganzen Zeit ihrer Gravidität mit gewöhnlichem Futter unter Zugabe von Strontiumphosphat ernährt. Bei einem von diesen Tieren wurde der Versuch während 2, bei einem anderen während 4 aufeinander folgender Graviditäten angestellt. Die meisten Jungen wurden sofort post partum getötet; eine kleine Anzahl wurde ähnlich wie im III. Versuch noch ein paar Wochen am Leben gelassen und von der weiter mit Strontium gefütterten Mutter gesäugt. Außer den 4 Muttertieren wurden von 8 Würfen 32 Junge histologisch untersucht.

V. Versuch. 1 Tier.

Eine ausgewachsene Hündin kleinerer Rasse wurde $^1/_2$ Jahr lang bei gewöhnlicher Kost mit größeren Dosen von Strontiumphosphat gefüttert.

Aus technischen Gründen und wegen des großen Umfanges des Materiales war es nicht möglich, alle 5 Versuche in einer Publikation gemeinsam abzuhandeln.

Bis jetzt liegen zwei Mitteilungen vor. In der ersten Mitteilung[1]), die von den 32 Jungen aus dem IV. Versuche handelte, wurde über den Einfluß des Strontiums auf die intrauterine Entwicklung des Knochensystems berichtet; das Strontium war hier auf dem Blutwege von den Muttertieren auf die Föten übergegangen.

Die zweite Mitteilung[2]) betraf die 4 Jungen aus dem III. Versuch, die von ihrer unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm ernährten Mutter gesäugt worden waren und noch einige Junge aus dem IV. Versuch, denen das Strontium ebenfalls auf dem Wege durch die Muttermilch zugeführt worden war. Bei diesen Tieren wurde die Wirkung des Strontiums auf das Skelettsystem in der ersten Zeit des extrauterinen Lebens untersucht.

Bei den Versuchstieren, die in diesen beiden ersten Mitteilungen behandelt wurden, ließ sich nicht bestimmen, wie viel Kalk im mütterlichen Blut bzw. der Muttermilch durch Strontium substituiert worden war und wie viel Kalk und Strontium die Tiere auf dem Wege durch das mütterliche Blut bzw. die Muttermilch zugeführt erhalten hatten. Diese Lücke sollte ausgefüllt werden durch die Versuche I und II, mit denen wir uns im folgenden beschäftigen wollen.

In diesen beiden Versuchen wurden im ganzen 4 Tiere bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung mit Strontiumphosphat gefüttert; als Kontrolltiere dienten ein allein kalkarm gefüttertes und ein unter

[1]) Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path., Bd. 46, 1909, S. 468.
[2]) Ebenda, Bd. 47, 1909, S. 215.

Kalkzugabe kalkarm gefüttertes Tier. Außerdem hatten diese beiden Versuche noch den Zweck, an den zu Beginn des Versuches 5 Wochen alten Tieren den Einfluß des Strontiums auf ein noch späteres Wachstumsstadium des Skeletts als bei den Tieren der ersten beiden Mitteilungen zu verfolgen.

Über die Versuchsanordnung und den Verlauf der Versuche I und II sei folgendes bemerkt.

I. Versuch.

Drei zu Beginn des Versuches 5 Wochen alte Doggen aus dem gleichen Wurf wurden mit Pferdefleisch und Fett kalkarm ernährt. Als Getränk diente destilliertes Wasser in beliebigen Mengen.

Dogge I (kalkarmer Hund) erhielt neben der kalkarmen Nahrung keine weitere Zugabe.

Dogge II (Kalkhund), das kleinste der 3 Tiere, erhielt während der ganzen Versuchsdauer neben der kalkarmen Kost täglich 2 g $Ca_3(PO_4)_2$; es wurde damit dem Tier eine Kalkmenge zugeführt, die ausreichend erschien, den in der Nahrung fehlenden Kalk zu ersetzen und den Kalkbedarf des Tieres zu decken.

Endlich sollte bei der Dogge III (Sr-Dogge I), dem kräftigsten Tier, der in der Nahrung fehlende Kalk durch Zugabe gleichgroßer Mengen von Strontium, und zwar in Form von $Sr_3(PO_4)_2$ ersetzt werden. Das Tier erhielt deshalb anfangs 2 g Strontiumphosphat, doch mußte, da sich sehr rasch ein außerordentlich schweres Krankheitsbild entwickelte, das die Fortsetzung des Versuches in Frage stellte, die Strontiumdosis sehr bald herabgesetzt werden, so daß das Tier während des größten Teiles des Versuches etwas geringere Strontiumdosen erhielt als dem Kalkbedarf entsprach.

Tabelle I.

Versuchstag	kalkarmer Hund	Kalkhund	Sr-Dogge I
1.	4930	4560	5000
3.	5300	5000	5450
8.	5650	5380	5750
14.	5450	4990	5410
17.	5660	5560	5770
20.	6850	6370	6400
22.	6800	6580	6720
24.	7040	6950	7080
28.	7670	7550	7600
31.	8100	7870	7870
34.	8580	8430	8270
38.	9360	9080	8840
42.	9750	9830	9300
45.	10330	10010	9570
48.	10610	10350	
52.	11460	11510	
58.	12270	11930	
63.	13490	13270	
70.	14670	14810	
78.	16310	16490	
87.	17050	17200	
98.	18780		

Das Strontium- bzw. Calciumphosphat wurde den Versuchstieren stets, in kleinen Portionen Pferdefleisch eingewickelt, vor Verabreichung der übrigen Nahrung verfüttert.

Wie aus Tabelle I ersichtlich ist, nahmen alle 3 Tiere an Körpergewicht stark zu; eine vorübergehende Abnahme, die 14 Tage nach Beginn des Versuches bei allen 3 Tieren auftrat, beruhte auf einer zu geringen Nahrungszufuhr und konnte durch reichlichere Nahrungsmengen sofort behoben werden. Als bei Strontium-Dogge I nach 45 Tagen der Versuch abgebrochen werden mußte, hatte das Tier sein Anfangsgewicht fast verdoppelt. Um dieselbe Zeit war die Sr-Dogge I von dem zu Beginn des Versuches um 440 g leichteren Kalkhund um das gleiche und von dem anfangs fast ebenso schweren kalkarmen Hund schon um 760 g überholt worden. Der Kalkhund und der kalkarme Hund hatten zum Schluß des Versuches nach 87 bezw. 97 Tagen, ihr Anfangsgewicht fast vervierfacht.

Die während der Versuchsdauer von den einzelnen Tieren gefressenen Fleisch- und Fettmengen, und die im ganzen verfütterten Mengen von Strontium- bezw. Calciumphosphat sind aus beifolgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle II.

Versuchstier	Versuchs-dauer	Die gefressenen Mengen von		Die verfütterten Mengen von	
		Fleisch	Fett	$Sr_3(PO_4)_2$	$Ca_3(PO_4)_2$
Sr-Dogge I	45 Tage	24,360 kg	1,930 kg	46,5 g	—
Kalkhund	87 „	64,160 „	5,005 „	—	172,0 g
kalkarmer Hund	97 „	74,160 „	5,455 „	—	—

Bei dem allein kalkarm gefütterten Hunde (kalkarmer Hund) wurden schon sehr früh geringe Störungen bemerkt. Die Bewegungen des Tieres wurden langsamer und ungeschickter, der Rücken war eingesunken. Im weiteren Verlauf des Versuches nahmen die Krankheitserscheinungen wohl etwas zu, ohne aber einen hohen Grad zu erreichen. Deformitäten der Knochen oder gar Spontanfrakturen traten nicht auf. Trotzdem war der Unterschied gegenüber dem Kalkhund sehr deutlich. Das kalkarm gefütterte Tier machte diesem gegenüber einen plumpen schlaffen Eindruck; es ermüdete leichter als der Kalkhund, der Gang war breitspurig, die Schultern lose. Die körperliche Entwicklung des Tieres war im übrigen eine sehr gute. Zu erwähnen ist noch, daß das Tier offenbar infolge des bestehenden Kalkhungers eine große Neigung zeigte, überall herumzulecken. Nach 97tägiger Versuchsdauer wurde der Versuch abgebrochen, da die Krankheitserscheinungen nicht zunahmen.

Die kalkarm unter Zugabe von Calciumphosphat ernährte Dogge (Kalkhund) zeigte während der ganzen Versuchsdauer ein völlig normales Verhalten. Im Gegensatz zu dem kalkarmen Hunde war dieses Tier sehr lebhaft in seinen Bewegungen. Der Körperbau war schlank und grazil. Am 88. Versuchstage wurde das Tier getötet, nachdem es während der Versuchsdauer täglich 2 g, im ganzen 172 g Calciumphosphat zugeführt erhalten hatte.

Im Gegensatz zu diesen beiden Tieren zeigte die 3. Dogge dieses Versuches, bei der der in der Nahrung fehlende Kalk durch Strontium substituiert wurde (Sr-Dogge I), schon sehr bald schwere Krankheitserscheinungen. Bereits am 5. Versuchstage, nachdem das Tier erst 6 g Strontiumphosphat erhalten hatte, traten die ersten Störungen auf. Das Tier war in seinen Bewegungen ganz auffallend beeinträchtigt; es machte einen paretischen Eindruck, trat mit der ganzen Sohle auf und fiel leicht um. Bei allein kalkarmer Nahrung treten die Krankheitserscheinungen nicht mit einer derartigen Intensität und Schnelligkeit auf, so daß der rapide Verlauf der Erkrankung bei diesem Tier auf die Zugabe des Strontiums

zurückgeführt werden mußte. Da bei dem schnellen Verlauf zu befürchten war, daß der Versuch vorzeitig abgebrochen werden mußte, wurde mit der Strontiumdosis, die am 2. Versuchstage 2 g, die beiden folgenden Tage nur je 1 g und am 5. Versuchstage wieder 2 g betragen hatte, für die nächsten Tage auf 1 g pro die heruntergegangen (cf. Tabelle III). Darauf blieben die Krankheitserscheinungen anfangs noch konstant. Das Tier schonte sich, saß viel an die Käfigwand angelehnt und vermied es, wenn ihm das Futter gebracht wurde, gegen die Käfigwand anzuspringen. Als nach 6 Tagen eine Besserung eintrat, wurde mit der Strontiumdosis auf 1,5 g pro die gestiegen. Schon nach 3 Tagen hatten die Krankheitserscheinungen ihre frühere Intensität wiedererlangt. Die leichtere Ermüdbarkeit und die Bewegungsstörungen traten immer deutlicher zutage; auf glattem Boden war selbst das Aufstehen erschwert, mit großer Mühe wurden zuerst die Vorderbeine und dann die Hinterbeine nacheinander aufgestellt. Das Gehen war nur noch mit Mühe möglich; der Gang war gleichsam tastend und paretisch. Da die Krankheitserscheinungen wieder einen so bedrohlichen Charakter angenommen hatten, wurde schon nach 7 Tagen (19. Versuchstag) die Strontiumdosis auf 1 g herabgesetzt. Trotzdem nahmen die Krankheitserscheinungen weiter zu. Das Tier konnte sich auf glattem Boden nur noch durch Kriechen fortbewegen. Auf die Beine gestellt, trat das Tier mit der ganzen Sohle auf, der Gang war sehr unsicher, breitspurig, die Hinterbeine wurden nachgeschleppt; etwas unsanft auf die Erde gesetzt fällt das Tier völlig in sich zusammen. Deutliche Verkrümmungen der Extremitätenknochen waren bisher nicht wahrzunehmen, dagegen zeigte sich an den Knorpelknochengrenzen der Rippen ein deutlicher Rosenkranz, desgleichen an den Extremitätenknochen eine Verdickung der Epiphysen. Am 23. Versuchstage hatten die Störungen, trotzdem das Tier jetzt immer nur 1 g Strontiumphosphat erhielt, derart zugenommen, daß es spontan überhaupt nicht mehr aufstand. Auf die Beine gestellt, machte es nur wenige, sehr unsichere Schritte. Meist bewegte sich das Tier auf dem Bauche kriechend vorwärts, wobei die Hinterbeine schlaff nachgezogen wurden. Im übrigen saß das Tier meist an die Käfigwand angelehnt und stützte sich dabei auf die gespreitzt gehaltenen Vorderbeine, an denen ungefähr am 25. Versuchstage eine deutliche Verkrümmung mit der Konvexität nach außen konstatiert wurde. Um dieselbe Zeit wurde bemerkt, daß das Tier langsamer fraß als bisher. Dabei schien der Appetit, der bisher stets beneidenswert gewesen war, auch jetzt unvermindert zu sein; es war nur das Kauen erschwert, so daß die Nahrung auf mehrere Mahlzeiten verteilt in kleineren Rationen verabreicht werden mußte. Da durch die erschwerte Nahrungsaufnahme die Fortsetzung des Versuches gefährdet erschien, wurde das Strontium für 3 Tage (26. bis 28. Versuchstag) überhaupt ausgesetzt. Vom 29. Versuchstag bis zur Beendigung des Versuches, d. h. noch 17 Tage erhielt das Tier täglich wieder 1 g Strontiumphosphat. Die Beweglichkeit des Tieres nahm immer mehr ab, gleichzeitig bestanden auch in der Ruhelage heftige Schmerzen, die sich bei jeder Berührung steigerten und ein Tragen des Tieres fast unmöglich machten. Namentlich schien ein Druck auf den Brustkorb und die Epiphysengegenden starke Schmerzen auszulösen. Am 38. Versuchstage wurde eine Fraktur am rechten Unterschenkel angelegt. Der Knochen erwies sich hierbei als biegsam wie Blei und mußte erst noch einmal zurückgebogen werden, bis eine Fraktur eintrat. Auch konnte aus diesem Grunde die Frakturstelle nicht an der gewollten Stelle, in der Diaphysenmitte, gesetzt werden, sie trat vielmehr etwas mehr nach dem proximalen Ende zu ein. Das Tier war durch die Fraktur wenig geniert und beruhigte sich sehr bald. Die anfangs stark druckempfindliche Frakturstelle war schon nach 3 Tagen sehr wenig schmerzhaft und nach 5 Tagen war bereits an der Frakturstelle ein deutlicher, wenig druckempfindlicher Callus fühlbar. Das Fressen war weiter sehr er-

schwert und nur in großen Pausen möglich. Der Appetit blieb dabei weiter ausgezeichnet, so daß es immer noch gelang, dem Tier die ganze Nahrungsmenge beizubringen. Die Gewichtszunahme war dementsprechend während des ganzen Versuches bis zuletzt sehr gut. Zuletzt wurden die Schmerzen derartig hochgradig, daß das Tier, das sich jetzt freiwillig überhaupt nicht mehr bewegte und meist mit ausgestreckten Extremitäten dalag, beständig laut heulte. Um das Tier von seinen Qualen zu erlösen, wurde deshalb nach 45tägiger Versuchsdauer der Versuch abgebrochen.

Tabelle III.

Sr-Dogge I erhielt $Sr_3 (PO_4)_2$

Versuchstage	täglich	zusammen
2	2 g	2 g
3—4	1 „	2 „
5	2 „	2 „
6—11	1 „	6 „
12—18	1,5 „	10,5 „
19—25	1 „	7 „
26—28	—	—
29—45	1 „	17 „
		46,5 g

Während der ganzen Versuchsdauer hatte das Tier 46,5 g Strontiumphosphat erhalten. Wieviel Strontiumphosphat das Tier an den einzelnen Versuchstagen bekommen hatte, ist aus Tabelle III ersichtlich.

Alle drei Hunde wurden duch Verbluten aus der A. femoralis getötet.

II. Versuch.

Drei zu Beginn des Versuches 5 Wochen alte Doggen aus einem Wurf, die von derselben Mutter stammten wie die Tiere des ersten Versuches, erhielten alle dieselben Dosen $Sr_3 (PO_4)_2$, Dogge I, das schwerste und am besten entwickelte Tier, bei kalkarmer Kost (Sr-Dogge II), Dogge II, das mittlere Tier, bei gewöhnlicher gemischter Kost (Sr-Dogge III) und Dogge III, das kleinste und leichteste der 3 Jungen, bei gewöhnlicher gemischter Kost und Zugabe von 2 g $Ca_3 (PO_4)_2$ pro die (Sr-Dogge IV). Die kalkarme Kost der Sr-Dogge II bestand wie bei den Tieren des ersten Versuches aus rohem Pferdefleisch und Fett; destilliertes Wasser diente als Getränk. Die gemischte Kost der beiden anderen Doggen, Sr-Dogge III und IV, bestand aus der gewöhnlichen gemischten Krankenhauskost, Suppen, etwas Fleisch, Abfällen aller Art und $^1/_2$ l Kuhmilch.

Tabelle IV.

Versuchstag	Sr-Dogge II	Sr-Dogge III	Sr-Dogge IV
1.	7100	6340	4810
5.	7240	7290	5410
8.	7960	7330	5400
13.	8060	7370	5590
20.	9480	8270	6440
34.	10950	11640	9000
43.	11190	11150	8940
46.	—	11170	—
48.	—		8740
50.	11170		

Wie aus Tabelle IV zu ersehen ist, entwickelten sich die Tiere ziemlich gleichmäßig gut, die geringe Zu- bzw. Abnahme zum Schluß des Versuches beruhte darauf, daß die Tiere zuletzt etwas Durchfall hatten.

Nach den Erfahrungen, die wir im ersten Versuch bei dem kalkarm unter Strontiumphosphatzugabe gefütterten Hunde gemacht hatten, wurde bei dem kalkarm gefütterten Tier dieses zweiten Versuches (Sr-Dogge II) gleich mit niedrigeren Strontiumdosen begonnen (cf. Tabelle V).

Tabelle V.

Versuchstage	Sr-D. II erhielt $Sr_3(PO_4)_2$		Sr-D. III erhielt $Sr_3(PO_4)_2$		Sr-Dogge IV erhielt $Sr_3(PO_4)_2$		$Ca_3(PO_4)_2$	
	tägl.	zusammen	tägl.	zus.	tägl.	zus.	tägl.	zus.
2—6	1,0	5,0	1,0	5,0	1,0	5,0	2	10
7—11	1,5	7,5	1,5	7,5	1,5	7,5	2	10
12—15	2,0	8,0	2,0	8,0	2,0	8,0	2	8
16	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	2	2
17—45	1,0	29,0	1,0	29,0	1,0	29,0	2	58
46—47	1,0	2,0		51,0 g	1,0	2,0	2	4
48—49	1,0	2,0				53,0 g		92 g
		55,0 g						

Zuerst erhielt das Tier 1 g Strontiumphosphat pro die. Schon nach 5 Tagen war ein Unterschied gegenüber den beiden anderen Tieren unverkennbar. Das Tier war weniger munter, saß viel und sprang nicht so lebhaft an der Käfigwand empor. Die folgenden 5 Tage wurde auf 1,5 g und dann für 4 Tage auf 2 g Strontiumphosphat pro die gestiegen. Bereits am 13. Versuchstage, nachdem das Tier erst einen Tag 2 g Strontiumphosphat erhalten hatte, traten schwerere Krankheitserscheinungen auf. Der Brustkorb wurde druckempfindlich und das Tier fraß langsamer. Da am 16. Versuchstage die Schmerzen noch erheblich zugenommen hatten, wurde mit der Strontiumdosis auf 1,5 g und am folgenden Tage wegen weiterer Verschlechterung auf 1 g Strontiumphosphat heruntergegangen, welche Dosis bis zum Schluß des Versuches beibehalten wurde. Das Tier lief mit krummem Rücken, trat mit der ganzen Sohle auf und fiel leicht um; die Bewegungen waren schmerzhaft. Nachdem mit der Strontiumdosis auf 1 g heruntergegangen war, trat zunächst eine geringe Besserung ein. Am 24. Versuchstage wurde das rechte Hinterbein geschont, wie die Untersuchung ergab, weil am rechten Oberschenkel eine Spontanfraktur eingetreten war. In der Folgezeit nahmen die Krankheitserscheinungen immer mehr zu, doch erreichten sie nicht denselben hohen Grad wie bei der kalkarm gefütterten Strontium-Dogge des ersten Versuches (Sr-Dogge I); der Rosenkranz war geringer als bei diesem Tier, desgleichen die Epiphysenschwellungen. Das Tier saß meist ruhig an die Wand des Käfigs gelehnt da und ging spontan überhaupt nicht mehr; auf die Beine gestellt konnte es mit gekrümmtem Rücken noch ein paar Schritte machen. Alle Röhrenknochen waren auf Druck stark empfindlich. Nach 49tägiger Versuchsdauer wurde das Tier, nachdem es im ganzen 55 g Strontiumphosphat erhalten hatte, durch Verbluten aus der A. femoralis getötet.

Das zweite Tier dieses Versuches (Sr-Dogge III), das mit gewöhnlicher, gemischter Kost gefüttert wurde, erhielt Strontiumphosphat in genau denselben Dosen wie das kalkarm gefütterte Tier. Die Krankheitserscheinungen waren sehr viel geringer und äußerten sich vornehmlich darin, daß die Bewegungen etwas plump und langsam waren und das Tier leicht ermüdete. Der Gang war breitspurig, an der Knorpelknochengrenze der Rippen war ein geringer, aber deutlicher Rosenkranz vorhanden. Die Knochen waren nicht schmerzhaft. Als nach 45 Tagen

der Versuch abgebrochen wurde, hatte das Tier im ganzen 51 g Strontiumphosphat erhalten.

Auch das dritte Tier dieses Versuches (Sr-Dogge IV), das bei gewöhnlicher gemischter Kost täglich noch 2 g Calciumphosphat zugefüttert erhielt, bekam Strontium in denselben Dosen wie das kalkarm ernährte Tier dieses Versuches (Sr-Dogge II). Es war das munterste und beweglichste der 3 Tiere. Krankheitserscheinungen, wie sie bei der Sr-Dogge III beobachtet worden waren, traten hier nur vorübergehend auf. Ein Rosenkranz und Epiphysenschwellungen waren nicht nachzuweisen. Während der Versuchsdauer von 47 Tagen erhielt das Tier im ganzen 53 g Strontiumphosphat.

Wie aus den hier im Auszuge wiedergegebenen Versuchsprotokollen hervorgeht, haben die beiden Doggen des I. und II. Versuches, bei denen der im Futter fehlende Kalk durch Strontium substituiert worden war (Sr-Dogge I und II), klinisch die schwersten Krankheitserscheinungen dargeboten, und zwar traten die schweren Störungen bei der Sr-Dogge I noch früher ein als bei der Sr-Dogge II und erreichten einen noch höheren Grad als bei dieser. Es folgen der Schwere des klinischen Krankheitsbildes nach, ungefähr auf gleicher Stufe stehend, der bei gewöhnlicher Kost mit Strontiumphosphat gefütterte Hund (Sr-Dogge III) und der allein kalkarm gefütterte Hund (kalkarmer Hund). Die bei gewöhnlicher, gemischter Kost mit Strontium gefütterte Sr-Dogge IV, die außerdem täglich 2 g Calciumphosphat zugeführt erhielt, hatte intra vitam keine nennenswerten Krankheitserscheinungen gezeigt und endlich die ohne Strontium kalkarm aber unter Zugabe von 2 g Calciumphosphat täglich gefütterte Dogge (Kalkhund) hatte während der ganzen Versuchsdauer ein völlig normales Verhalten gezeigt.

Die Sektion ergab außer am Skelett bei keinem der Tiere irgendwelche krankhaften Veränderungen. Alle 6 Tiere befanden sich in einem guten Ernährungszustande; durch ein besonders reichliches Fettpolster zeichnete sich die Sr-Dogge I aus, wohl deshalb, weil dieses Tier wegen des schweren Krankheitszustandes fast während der ganzen Versuchsdauer in seinen Bewegungen sehr beschränkt war; am geringsten war das Fettpolster bei der Sr-Dogge III und IV entwickelt.

Ebenso wie das klinische Krankheitsbild waren auch die Skelettveränderungen, denen wir uns jetzt zuwenden wollen, am schwersten bei den beiden kalkarm unter Strontiumphosphatzugabe ernährten Hunden (Sr-Dogge I und II) ausgeprägt.

Makroskopischer Befund.

Sr-Dogge I (bei kalkarmer Nahrung mit Strontiumphosphat gefüttert).

Trotz der Schwere des klinischen Krankheitsbildes fehlen erheblichere Verbiegungen der langen Röhrenknochen und außer der künstlich gesetzten Fraktur am rechten Unterschenkel sind weitere Knochenbrüche oder Infraktionen nicht

vorhanden; nur an 2 Rippen war es zu einer Infraktion des Rippenschaftes gekommen. Eine nennenswerte Verbiegung fand sich nur an den Vorderarmknochen.

An den Rippen fiel nach Eröffnung des Thorax sofort ein starker Rosenkranz in die Augen, der besonders in das Thoraxinnere vorsprang und an der extrathorakalen Seite weniger stark hervortrat. Die Auftreibung ist aber nicht wie bei der menschlichen Rachitis auf die Knorpelknochengrenze selbst beschränkt, sondern das ganze sternale Ende der knöchernen Rippe zeigt eine starke, ziemlich gleichmäßige, bis zur Knorpelknochengrenze reichende Auftreibung, die bei den mittleren Rippen eine Ausdehnung von 2—3 cm erreicht (cf. Tafel I, Fig. 1 und Tafel III, Fig. 1). Im Gegensatz hierzu verjüngt sich normalerweise (vgl. die Rippe des Kalkhundes, Tafel I, Fig. 4) das knöcherne Ende der Rippen sofort von der Wachstumsgrenze an allmählich zum eigentlichen Schaftteil der Rippe, so daß die Knorpelknochengrenze als Kante hervortritt.

Dasselbe Verhalten wie die knöchernen Enden der Rippen, nur geringer ausgeprägt, zeigen auch die Diaphysenenden der Extremitätenknochen. Auch bei diesen beschränkt sich die Auftreibung nicht allein auf die Gegend der Wachstumsgrenzen, sondern die ganzen Diaphysenenden erscheinen aufgetrieben. Die Diaphysen selbst sind schlank, doch fehlt infolge der Auftreibung der Diaphysenenden auch an den langen Röhrenknochen die normale allmähliche Verjüngung der Knochen von der Wachstumsgrenze nach dem Schaftteil.

Alle Knochen, besonders die Diaphysenenden waren relativ leicht schneidbar; erheblich mehr Widerstand beim Durchschneiden boten die Diaphysenmitten dem Messer dar. Die Knochen waren mehr biegsam als brüchig.

An Längsschnitten durch die Röhrenknochen fiel vor allem eine ganz eigentümliche Veränderung in der Spongiosa der Diaphysenenden auf, die sich im Prinzip bei allen Knochen wiederholt, nur je nach der Wachstumsintensität der betreffenden Knochen eine mehr oder weniger große Ausdehnung zeigt. Im wesentlichen besteht diese Veränderung in einer hochgradigen Sklerose, die aber nicht gleichmäßig entwickelt ist, sondern in parallel der Wachstumsgrenze angeordneten Schichten eine verschiedene Dichtigkeit zeigt (vgl. Tafel I, Fig. 1, 5, 6). Je nach dem Grade ihrer Dichte zeigen diese Schichten, die ich als Strontiumschichten bezeichnen möchte, ein mehr oder weniger homogenes, weißliches, chondroides Aussehen.

Innerhalb der Spongiosa findet sich die am stärksten entwickelte Strontiumschicht in den ältesten Teilen derselben ungefähr an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse.

Nach der Markhöhle der Diaphysen ist diese Strontiumschicht unscharf begrenzt; in ihren peripheren Teilen, wo sie stets am dichtesten ist, geht sie unmittelbar in die Corticalis über und ist von dieser nicht mehr abzugrenzen; außerdem reicht sie hier an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse noch etwas weiter nach der Diaphysenmitte als in den zentralen Teilen.

Nach der Seite der Wachstumsgrenze ist diese Strontiumschicht dagegen an allen Röhrenknochen in scharfer Grenzlinie gegen eine schmale, lockere, annähernd normal aussehende Spongiosazone abgesetzt. An dieser Grenzlinie, die einen genau der Knorpelknochengrenze des betreffenden Knochens parallelen Verlauf zeigt, erreicht die Strontiumschicht ihre größte Dichte. Markräume sind hier makroskopisch kaum noch zu erkennen.

Die an diese dichte Schicht nach der Wachstumsgrenze zu sich anschließende schmale und lockere, fast normal aussehende Spongiosazone geht ohne scharfe Grenze wieder in eine dichtere sklerotische Spongiosa über, die im allgemeinen nach der Wachstumsgrenze an Dichte wieder abnimmt, doch läßt sich meist auch

in dieser sklerotischen Spongiosa noch eine etwas dichtere und eine darauffolgende etwas weniger dichte Zone unterscheiden.

Die Reihenfolge der Strontiumschichten innerhalb der Spongiosa wiederholt sich bei allen Röhrenknochen, doch zeigen die einzelnen Zonen je nach der Wachstumsintensität des betreffenden Knochens eine verschiedene Breite.

An allen Röhrenknochen erstreckt sich die Spongiosa etwas weiter als normal in die Diaphyse hinein, und zwar in derselben Ausdehnung, in der die Diaphysenenden der Röhrenknochen aufgetrieben erscheinen.

Die langsamer wachsenden Knochen, wie beispielsweise die Wirbel und das Schulterblatt zeigen an ihren Wachstumsgrenzen dieselbe Sklerose der Spongiosa wie die Extremitätenknochen, nur daß sich hier an der im Vergleich zu der Spongiosa der Röhrenknochen viel schmaleren Zone die einzelnen Strontiumschichten meist nicht mehr unterscheiden lassen. Auch hier ist die Spongiosa stets nach dem Markraum zu am stärksten ausgebildet und zeigt eine größere Ausdehnung als in der Norm, so daß der Markraum der betreffenden Knochen, z. B. der Wirbelkörper, enger als normal erscheint.

Die Intermediärknorpel sind gegenüber der Norm, und zwar im allgemeinen je nach der Wachstumsintensität der betreffenden Knochen verschieden stark verbreitert, am stärksten am distalen Ende der Ulna, wo der Intermediärknorpel an seiner breitesten Stelle ca. 16 mm mißt. Bei den meisten der übrigen Röhrenknochen ist die Verbreiterung der Intermediärknorpel geringer; am distalen Ende der Tibia beträgt sie bis zu $3^1/_2$ mm, am proximalen bis zu 4 mm; am proximalen Ende des Radius mißt sie bis zu 2 mm, am distalen bis zu 7 mm, am proximalen Ende der Fibula bis zu $2^1/_2$ mm, am distalen Ende bis zu $4^1{}_2$ mm, am distalen Ende des Femur nur ca. 2 mm, am proximalen bis zu 3 mm, am proximalen Ende des Humerus bis zu 5 mm, am distalen höchstens 1 mm und am distalen Ende der Metakarpal- und Metatarsalknochen 1 mm. An den Rippen hat die Knorpelwucherungsschicht eine Breite von ca. $3^1/_2$ mm.

Die Knorpelknochengrenze ist an fast allen Wachstumsgrenzen gradlinig, abgesehen von einem leicht welligen Verlauf der ganzen Knorpelfuge, wie er schon normalerweise vorkommen kann. Ein unregelmäßiges Eindringen von Markgefäßen in den Knorpel fehlt vollkommen; nur am distalen Ende der Ulna ist eine ganz geringe, makroskopisch eben deutliche Unregelmäßigkeit an der Knorpelknochengrenze vorhanden.

Die Epiphysen (vgl. z. B. Tafel I, Fig. 6) enthalten Knochenkerne von normaler Ausdehnung, doch ist der Markraum des Knochenkernes abnorm eng und das gesamte Knochengewebe des Knochenkernes besteht aus einer abnorm breiten Zone von homogenem weißlichem, chondroidem Gewebe, das am dichtesten nicht an der Peripherie des Knochenkernes, sondern nach dem Markraum zu ist. Nach dem Intermediärknorpel zu ist nur eine schmale Zone dieses chondroiden Knochengewebes vorhanden.

Die Corticalis aller Röhrenknochen ist in der Diaphysenmitte am schwersten schneidbar. Den zentralen Markraum der Röhrenknochen umschließt zunächst ein schmaler, harter, wie es scheint, gut verkalkter Teil, der von einer mehr oder weniger breiten, weichen, mit dem Fingernagel leicht eindrückbaren Schicht von Knochengewebe umgeben ist. Beide Corticalisschichten heben sich meist scharf von einander ab. An den schmalen Stellen besteht die Corticalis fast ausschließlich aus dem zentralen verkalkten Corticalisteil, dem nur eine geringe weiche periostale Wucherungsschicht aufgelagert ist; an den breiten Stellen ist der zentrale, gut verkalkte Corticalisteil meist schmal und aufgelockert, während das periostale Osteophytengewebe sehr stark verbreitert ist. An den Stellen, die durch den Zug der Muskeln, Sehnen oder Fascien mechanisch besonders be-

anspruchtsind, kann das periostale Osteophytengewebe eine ganz außerordentliche Breite erreichen.

Nach den Diaphysenenden zu verliert sich allmählich der zentrale, den Markraum einschließende gut verkalkte Corticalisteil und dort, wo im Markraum die sklerotische Spongiosa beginnt, findet sich nur noch weißliches, weiches Knochengewebe, das in die sklerotische Spongiosa unmittelbar übergeht. Eine Einscheidung der Knorpelfugen durch periostales Knochengewebe fehlt.

Die Markhöhle der Röhrenknochen ist mit Fettmark erfüllt; nur an der Frakturstelle nahe dem proximalen Ende der Tibia findet sich im Markraum chondroides Callusgewebe. Die periostale Knochenwucherung erreicht an der Frakturstelle ihre größte Breite und enthält auch etwas Knorpelgewebe. Das proximale Ende der Fibula ist bei der Fraktur nicht wie die Tibia eingebrochen, sondern nur verbogen.

Im Prinzip ganz dieselben Veränderungen wie bei den Röhrenknochen finden wir auch in der Corticalis des Schulterblattes, des Beckens und der Wirbelkörper und -Bögen. Auf Querschnitten durch die Mitte des Schulterblattes ist die Corticalis gegenüber der Norm verbreitert und nur in schmaler den Markraum einschließender Schicht gut verkalkt. Der ganze, breite, periphere Teil erscheint weißlich und ist leicht mit dem Fingernagel eindrückbar. Die Crista scapulae besteht zum größten Teil aus weichem periostalem Knochengewebe. Der Markraum ist mit Fettmark erfüllt. Auch die Corticalis des Wirbelkörpers und der Wirbelbögen ist nur auf einem strichförmigen, den Markraum begrenzenden Bezirk verkalkt. Die ganze Peripherie ist weich, osteoid.

Ein Querschnitt durch den Hals der Beckenschaufel (vgl. Tafel II, Fig. 4) zeigt dasselbe wie Querschnitte durch die Diaphysenmitten der Röhrenknochen. Der schmale zentrale, den Markraum begrenzende Teil des Knochens ist gut verkalkt, der breite periphere Teil besteht aus weicher, periostaler Knochengewebswucherung.

Auch am Schädeldach und den Kiefern ist das periostale Knochengewebe stark gewuchert, und zwar vor allem an den Stellen, die mechanisch besonders beansprucht sind. Am Schädeldach erreicht die periostale Knochengewebswucherung eine besondere Breite (3—4 mm) entlang der Ansatzstelle des M. temporalis bis hinauf zur Sagittalnaht. Am Unterkiefer (vergl. Tafel II, Fig. 6) ist der die Zahnalveolen und die Zahnanlagen direkt umgebende Teil des Knochens gut verkalkt, der ganze periphere Teil wird von weichem periostalem Knochengewebe gebildet, das an den Ansatzstellen der Kaumuskeln eine noch stärkere Ausdehnung erreicht.

Sr-Dogge II (bei kalkarmer Nahrung mit Strontium gefüttert).

Trotzdem bei der Sr-Dogge II die Versuchsanordnung die gleiche gewesen war, und Strontium in ungefähr den gleichen Dosen gegeben worden war wie bei der Sr-Dogge I, zeigen doch die Skelettveränderungen bei der Sr-Dogge II ein in manchen Punkten von der Sr-Dogge I etwas abweichendes Verhalten.

Vor allem tritt in den meisten Knochen die Sklerose der Spongiosa, die bei Sr-Dogge I so besonders auffallend war, sehr stark zurück. Strontiumschichten sind in der Spongiosa einiger Röhrenknochen zwar noch nachzuweisen, sie sind aber im Vergleich zu Sr-Dogge I nur schwach ausgebildet, am besten noch am distalen Ende der Ulna und den knöchernen Enden der Rippen. Die Strontiumsklerose ist hier mehr gleichmäßig in der ganzen Spongiosa verteilt; eigentliche Strontiumschichten sind nicht vorhanden, an ihrer Stelle sieht man ein feinmaschiges, weißliches Gitterwerk, das am besten in der Nähe der Knorpelknochengrenze ausgebildet ist (vgl. Tafel I, Fig. 2). Außerdem findet sich an der Übergangsstelle des knöchernen Endes der Rippen in den Schaftteil derselben, und zwar in der

Peripherie des Markraumes der Corticalis anliegend, auf einem kleinen Bezirk noch eine stärkere Entwicklung von weißlichem chondroidem Gewebe.

In der Spongiosa der übrigen Röhrenknochen ist eine Strontiumschicht auch in der nächsten Nähe der Wachstumsgrenzen kaum noch nachzuweisen, z. T. erscheint die Spongiosa sogar abnorm dürftig und zeigt eine geringere Ausdehnung als in der Norm.

Die Intermediärknorpel sind im Gegensatz zur Sr-Dogge I alle schmal, höchstens 1—2 mm breit; nur am distalen Ulnaende mißt die Knorpelfuge an ihrer breitesten Stelle bis zu 6,5 mm. Auch an den Rippen ist die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels nur schmal und beträgt höchstens 1—2 mm.

An fast allen Wachstumsgrenzen verläuft die Knorpelknochengrenze gradlinig und nur an einzelnen Rippen (vgl. Tafel I, Fig. 2) und am distalen Ende der Ulna sind an vereinzelten Stellen auch makroskopisch ganz geringe Defekte der präparatorischen Knorpelverkalkung wahrnehmbar. Irgend stärkere Veränderungen, bestehend in einem unregelmäßigen Einwachsen von Markgefäßen in den Knorpel, sind bei der makroskopischen Betrachtung nicht nachzuweisen.

Die Epiphysen der Röhrenknochen zeigen im Vergleich zu Sr-Dogge I ein annähernd normales Verhalten, doch ist der mit Fettmark erfüllte Markraum der Knochenkerne etwas weiter als normal. Das spongiöse Knochengewebe an der Peripherie des Knochenkernes ist schmaler als der Norm entsprechen würde und eine Verdichtung desselben zu einer weißlichen chondroiden Strontiumsklerose ist nur in einigen Epiphysen angedeutet.

Die Corticalis der Diaphysen sämtlicher Röhrenknochen ist mehr brüchig als biegsam und abnorm leicht schneidbar. Die Schäfte der knöchernen Rippen lassen sich leicht einknicken.

Wie bei der Strontium-Dogge I kann man auch hier (vgl. Tafel II, Fig. 7), an der Corticalis einen meist schmalen zentralen, die Markhöhle direkt begrenzenden, gut verkalkten Corticalisteil erkennen, der sich von dem peripheren, meist 2—3 mal so breiten weichen Teil der Corticalis in scharfer Linie abhebt. An den mechanisch besonders beanspruchten Stellen erreicht die periostale Knochengewebswucherung ihre größte Breite. An den Diaphysenenden ist die Corticalis meist sehr schmal, locker gebaut und größtenteils verkalkt, am geringsten an den knöchernen Enden der Rippen und dem distalen Ende der Ulna.

Die schwersten Veränderungen fanden sich bei diesem Tier im Knochenmark der Röhrenknochen. Daß sich an der Stelle der Spontanfraktur am distalen Ende des rechten Oberschenkels (Tafel II, Fig. 1 und 8) auch im Markraum chondroides weiches Knochengewebe, ein innerer Knochencallus, findet, wird nicht wundernehmen; als auffallend muß es aber schon bezeichnet werden, daß auch der ganze übrige Schaft des rechten Oberschenkels bis nahe zur Spongiosa des proximalen Endes hinauf mit weichem chondroidem Knochengewebe erfüllt ist, das das Fettmark fast völlig verdrängt hat und sich in toto aus der Knochenhöhle herausschälen läßt. Ganz abnorm ist es aber jedenfalls, daß auch die Markhöhlen fast aller anderen Röhrenknochen mit dem gleichen chondroiden Knochengewebe erfüllt sind, und zwar ist bei dem linken Oberschenkel, beiden Oberarmen und beiden Ulnae fast der ganze Diaphysenschaft durch ein derartiges Knochengewebe ausgefüllt, das bis dicht an die Spongiosa der Diaphysenenden heranreicht.

Auf dem Querschnitt erscheinen diese Knochen nahezu massiv (vgl. Tafel II, Fig. 7); auf die breite, weiche und blutreiche periostale Corticalisschicht folgt eine schmalere, meist kompakte, gut verkalkte Schicht, die offenbar den Rest der alten, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen Corticalis darstellt; nach innen folgt wieder dasselbe weiche Knochengewebe wie periostal. Das die Markhöhle ausfüllende weiche Knochengewebe bildet nicht eine zusammenhängende

gleichmäßig verteilte Masse, sondern besteht aus einzelnen mehr oder weniger großen Stücken, die nur durch geringe Mengen von Fettmark von einander getrennt sind.

Radius, Tibia und Fibula sind noch zum größten Teil mit Fettmark erfüllt, aber auch bei diesen findet man in Fettmark eingebettet herdweise dasselbe chondroide Knochengewebe, das hier offenbar erst in der Entwicklung begriffen ist.

Ausdrücklich sei bemerkt, daß außer der Spontanfraktur des rechten Oberschenkels an den übrigen Röhrenknochen auch bei genauem Durchsuchen der Knochen Frakturen oder Infraktionen nicht festzustellen waren.

Das die Markräume ausfüllende Knochengewebe fehlt in den Wirbelkörpern und -Bögen und in den Metakarpal- und Metatarsalknochen.

Der periostale Knochencallus an der Frakturstelle am distalen Ende des Oberschenkels ist nicht besonders stark entwickelt und mißt an der breitesten Stelle etwa 3 mm. Eine Dislokation der Frakturstücke ist nicht vorhanden, es handelt sich im wesentlichen um eine Infraktion des zentralen, verkalkten Teiles der Corticalis.

Erwähnenswert ist noch das Verhalten des Os ilium. Die ganze eigentliche Beckenschaufel besteht aus einem schwammigen, weichen, sehr blutreichen Knochengewebe, in dem verkalkter Knochen nicht vorhanden zu sein scheint. An einem Querschnitt durch den Beckenschaufelhals (vgl. Tafel II, Fig. 3) erkennt man im Innern eines mächtigen Osteophytengewebes den alten Knochen, wie er zu Beginn des Versuches bestanden hat; er erscheint aber rarefiziert und ist nur noch in Gestalt dürftiger Knochenbälkchen vorhanden, die die Konturen der alten verkalkten Corticalis noch gut erkennen lassen. Von einem Markraum ist auch hier nicht die Rede, an seiner Stelle findet sich dasselbe weiche Knochengewebe wie periostal. Das periostale Osteophytengewebe erreicht an den breitesten Stellen dieses Querschnittes eine Breite von 7—8 mm.

Auch die kurzen, langsamer wachsenden Knochen zeigen im Prinzip dasselbe Verhalten wie die Röhrenknochen. So ist beispielsweise in den Wirbeln an den Wachstumsgrenzen die Spongiosa nur dürftig entwickelt, eine Sklerose der Spongiosa ist makroskopisch nicht nachzuweisen. Die Corticalis der Wirbelkörper verhält sich ebenso wie die der Röhrenknochen. Der Markraum der Wirbelkörper ist weiter als normal und mit Fettmark erfüllt.

Sr-Dogge III (bei gewöhnlicher, gemischter Kost mit Strontium gefüttert).

An den Knochen dieses Tieres sind keine Deformitäten oder gar Frakturen zu bemerken. Die Knochen sind hart und lassen sich mit dem Messer nicht schneiden.

Strontiumschichten sind in der Spongiosa eigentlich nur an den Rippen (vgl. Tafel I, Fig. 3) in Gestalt einiger schmaler, der Knorpelknochengrenze parallel laufender weißlicher Zonen vorhanden. Auch am distalen Ende der Ulna ist in der Spongiosa nahe der Wachstumsgrenze eine sklerotische Schicht noch angedeutet.

In der Spongiosa der übrigen Röhrenknochen ist eine Strontiumschicht nicht mehr mit Sicherheit nachzuweisen, doch zeigt sie vielfach noch einen Stich ins Weißliche. Die Spongiosa ist überall, besonders nahe der Wachstumsgrenze sehr dicht und reicht weiter, als der Norm entsprechen würde, in die Diaphyse hinein.

Die Intermediärknorpel sind gegenüber der Norm und auch gegenüber der Sr-Dogge II etwas verbreitert. So beträgt die Breite des Intermediärknorpels am proximalen Oberarmende $1^1/_2$—3 mm (bei Sr-Dogge II nur 1 mm), am distalen Ende der Mittelfußknochen 2 –$2^1/_2$ mm, am distalen Oberschenkelende 2 –$4^1/_2$ mm, am proximalen Ende der Tibia 1 –2 mm, am distalen Ende bis zu 4 mm, am proximalen und distalen Ende des Radius $1^1/_2$ bis fast 2 mm und am distalen Ende der Ulna ist die Knorpelfuge bis zu 5 mm verbreitert.

An der Knorpelknochengrenze der Rippen ist ähnlich wie bei Rachitis eine, wenn auch geringe Auftreibung vorhanden, die auf einer Verbreiterung der Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels (bis zu $2^1/_2$ mm) beruht (Tafel I, Fig. 3, Tafel IV, Fig. 1).

Trotz der Verbreiterung der Intermediärknorpel ist makroskopisch ein unregelmäßiges Eindringen von Markgefäßen in den Knorpel nirgends zu erkennen.

Die Epiphysen der Röhrenknochen zeigen, soweit sich das makroskopisch erkennen läßt, ein annähernd normales Verhalten. Das spongiöse Knochengewebe des Knochenkernes erscheint von normaler Dichte, aber bezüglich seiner Ausdehnung breiter als normal, so daß der mit Fettmark erfüllte Markraum eine etwas geringere Ausdehnung hat als der Norm entspricht.

Die Corticalis aller Röhrenknochen (Tafel II, Fig. 9) ist breit und gut verkalkt; markwärts ist sie etwas stärker als normal aufgelockert, periostwärts verdichtet sie sich dagegen zu einem schmalen kompakten Ring. Dieser gut verkalkte Corticalisteil ist an allen Röhrenknochen von einer unverkalkten periostalen Wucherungsschicht umgeben, die aber im Vergleich zu den periostalen Wucherungsschichten bei Sr-Dogge I und II nur schmal ist und nur an den Stellen, die durch den Zug der Muskeln, Sehnen und Fascien mechanisch besonders beansprucht sind, einen etwas stärkeren Grad erreicht.

Auch am Schädeldach sind an denselben Stellen wie bei der Sr-Dogge I starke periostale Knochengewebswucherungen vorhanden.

Die Markhöhle der Röhrenknochen ist zum größten Teil mit Fettmark erfüllt.

Sr-Dogge IV (bei gemischter Kost und Zugabe von Kalk mit Strontium gefüttert).

Bei der Sr-Dogge IV ist die Corticalis aller Röhrenknochen (Tafel II, Fig. 10) im Vergleich zu Sr-Dogge III schmaler, dafür aber kompakter, was der Norm entsprechen würde. Die Knochen sind hart und mit dem Messer nicht schneidbar. Periostale Knochengewebswucherungen fehlen auch hier nicht ganz, sie sind aber noch geringer ausgebildet als bei Sr-Dogge III und eigentlich nur an den Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen noch in nennenswerter Menge vorhanden.

Die Intermediärknorpel sind der Norm entsprechend schmal, nur am distalen Ende der Ulna erreicht die Knorpelscheibe in ihrer Mitte eine Breite von fast 7 mm und am distalen Ende der Tibia von fast 3 mm.

Die Spongiosa der Diaphysenenden ist sehr dicht und entsprechend der Norm bezüglich ihrer Ausdehnung etwas geringer entwickelt als bei Sr-Dogge III. Strontiumschichten sind innerhalb der Spongiosa nicht nachzuweisen. Die Diaphysen und Epiphysen der Röhrenknochen enthalten Fettmark.

Kalkhund und kalkarmer Hund.

Die Knochen beider Tiere unterscheiden sich im wesentlichen dadurch, daß bei dem kalkarm gefütterten Tier die Corticalis der Röhrenknochen besonders markwärts aufgelockert ist und z. T. breiter erscheint als beim Kalkhund, bei dem sie kompakter und zugleich schmaler ist. Ebenso ist die Spongiosa lockerer gebaut, und vor allem ist in den Epiphysen das spongiöse Gewebe des Knochenkernes deutlich dürftiger entwickelt als beim Kalkhund. Die Intermediärknorpel sind bei dem kalkarm gefütterten Hunde nicht breiter als bei dem Kalkhunde. Unregelmäßigkeiten an den Wachstumsgrenzen fehlen.

Mikroskopischer Befund.

Für die histologische Untersuchung wurden die Knochen der Versuchstiere für zwei Tage in Formol-Müller eingelegt und dann in Müllerscher Lösung allein

aufbewahrt. Als Färbung wurde in der Regel die Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwendet; eine ganze Reihe von Präparaten wurde statt mit Eosin mit Carmin nachgefärbt.

Sr-Dogge I.

Die makroskopisch sehr auffallende Verbreiterung der Intermediärknorpel beruht, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, auf einer Verbreiterung der Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels, die sich im übrigen annähernd normal verhält. Die Knorpelzellen sind zu ganz abnorm langen Zellsäulen angeordnet, die manchmal zopfartig durchflochten erscheinen. Die einzelnen Knorpelzellen erscheinen meist nicht in der Richtung der Knochenachse zusammengedrückt, sondern mehr rundlich und selbst langgestreckt. Mitunter ist auch die Knorpelgrundsubstanz etwas vermehrt.

Makroskopisch waren Unregelmäßigkeiten an den Knorpelknochengrenzen nicht festzustellen gewesen, sie zeigten überall einen gradlinigen Verlauf. Auch die mikroskopische Untersuchung ergibt an den meisten Knorpelknochengrenzen ein annähernd normales Verhalten. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist ziemlich regelmäßig und lückenlos, aber sehr viel dürftiger als der Norm entspricht. An einigen Schnitten ist hier und da einmal auf einem ganz kleinen Bezirk ein Defekt der präparatorischen Knorpelverkalkung vorhanden (vgl. Tafel IV, Fig. 2). In derselben Breitenausdehnung fehlt dann meist auf eine kurze Strecke eine Spongiosa überhaupt, oder sie wird durch rein osteoide Knochenbälkchen ersetzt, die in dem hier vorhandenen sehr zellenreichen osteoblastoiden Mark entstehen. Ein unregelmäßiges Eindringen von Markgefäßen findet auch an solchen Stellen nicht statt.

Bei der Verknöcherung der dicht stehenden, aber schmächtigen Spangen provisorisch verkalkten Knorpels werden Spongiosaspangen gebildet, die nur in ihren zentralen Teilen verkalkt sind, in ihren peripheren Teilen dagegen aus osteoidem, mit Osteoblasten besetztem Knochengewebe bestehen. Innerhalb der jüngsten Spongiosa beginnt nämlich eine ganz abnorme Apposition osteoiden Knochengewebes, die in weiterer Entfernung von der Knorpelknochengrenze an Umfang immer mehr zunimmt; gleichzeitig ist die Resorption der Spongiosa stark vermindert. Infolge der herabgesetzten Resorption und der gesteigerten Apposition zeigt die Spongiosa von der Wachstumsgrenze an zunehmend eine immer stärker werdende Dichte.

Die einzelnen Spongiosaspangen bestehen dann aus breiten, plumpen Knochenbalken, die in ihrer Peripherie osteoid sind und im Innern bereits fertig verknöcherte verkalkte Knochenbalken oder noch in Verknöcherung begriffene Spangen provisorisch verkalkten Knorpels eingeschlossen enthalten. An manchen Knochen überwiegt der zentrale verkalkte Anteil der Spongiosabalken, bei anderen wieder der periphere unverkalkte, und zwar ist die Apposition von osteoidem Knochengewebe und damit die Sklerose um so stärker, je mehr der zentrale verkalkte Anteil zurücktritt.

Meist hebt sich das periphere unverkalkte Knochengewebe in ziemlich scharfer Grenzlinie von dem zentralen, verkalkten Teile ab; an ganz vereinzelten Stellen ist eine diffuse strichförmige Anverkalkung des peripheren osteoiden Teiles nachzuweisen. Fast an seiner ganzen Peripherie ist das osteoide Knochengewebe mit einem dichten, zum Teil mehrschichtigen Osteoblastenbesatz versehen, doch fehlen Osteoklasten auch in diesem Teile der Spongiosa nicht ganz. Das Knochenmark ist relativ zellenarm.

Die in weiterer Entfernung von der Wachstumsgrenze auf die geschilderte sklerotische Spongiosa folgende relativ schmale, aber locker gebaute Spongiosazone (vgl. makroskopische Beschreibung) besteht aus locker stehenden, kurzen,

überwiegend verkalkten und verknöcherten Spongiosaspangen. Das in Gestalt von osteoiden Säumen oder Ausläufern vorhandene osteoide Gewebe tritt meist gegenüber dem verkalkten Anteil zurück. Vereinzelt finden sich auch rein osteoide Bälkchen.

Diese abnorm lockere, schmale Spongiosazone geht in ziemlich scharfer Grenzlinie ganz unvermittelt in die am stärksten sklerotische Spongiosazone über. Diese besteht hier aus ganz abnorm breiten, meist in der Knochenachse verlaufenden Zügen fast rein osteoiden Knochengewebes, die vielfach durch breite Brücken miteinander zusammenhängen. Das verkalkte Knochengewebe tritt ganz zurück und ist nur noch in Gestalt von Einschlüssen vorhanden, die aus Gitterwerk provisorisch verkalkten und nur zum Teil verknöcherten Knorpels bestehen. Nach der vorher geschilderten lockeren Spongiosazone und in den peripheren, der Corticalis benachbarten Teilen ist die Sklerose besonders stark ausgebildet. Die Markräume sind dort außerordentlich eng und mit dichtem Osteoblastenlager austapeziert. Osteoklasten sind nur in geringer Zahl vorhanden: die Resorptionserscheinungen treten gegenüber der gewaltig gesteigerten Apposition vollständig zurück. In reichlicherer Anzahl sind Osteoklasten nur an der Übergangsstelle der dichten sklerotischen in die anstoßende lockere Spongiosazone vorhanden. Im Bereich der dichten sklerotischen Schicht ist eine eigentliche Corticalis nicht vorhanden, die osteoidsklerotische Zone reicht bis an die Peripherie des Knochens. In den zentralen Teilen ist die osteoidsklerotische Spongiosazone etwas lockerer gebaut, die Markräume sind etwas weiter und mit Lymphoidmark erfüllt.

Nach der Diaphyse zu erreicht die osteoidsklerotische Spongiosa ihre allerstärkste Ausbildung, so daß hier die Spongiosa gegen den Markraum der Diaphyse fast völlig abgeschlossen erscheint. Am dichtesten ist die Sklerose in den peripheren der Corticalis benachbarten Teilen, und zwar besonders an der Übergangsstelle der Metaphyse in die Diaphyse. Das sklerotische Knochengewebe besteht hier aus außerordentlich breiten, mit hohem Osteoblastenlager besetzten Knochengewebszügen, die z. T. nicht mehr in der Richtung der Knochenachse angeordnet sind, sondern einen regellosen Verlauf zeigen, durch breite Brücken miteinander verbunden sind und so größere zusammenhängende Knochengewebsmassen bilden. Die Markräume sind durch die hochgradig gesteigerte Apposition fast völlig verdrängt, lymphoides Mark fehlt ganz; die engen Markräume sind an ihrer ganzen Oberfläche mit einem ein- bis mehrschichtigen, kubischen Osteoblastenlager ausgekleidet. Nur an vereinzelten Stellen liegen statt der Osteoblasten auch Osteoklasten dem osteoiden Knochengewebe an. Resorptionsvorgänge fehlen also nicht vollständig, doch überwiegt bei weitem die Apposition; speziell dort, wo die osteoidsklerotische Spongiosa an den Markraum der Diaphyse angrenzt, sieht man, förmlich eingebettet in dichtes Osteoblastenlager, junge osteoide Knochenbälkchen entstehen. Verkalktes Knochengewebe ist nur in Gestalt von vereinzelten, meist langgestreckten, zum Teil aber auch kürzeren, in der Richtung der Knochenachse verlaufenden Knochenspangen vorhanden, die offenbar Reste der alten, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen, verknöcherten Spongiosa darstellen, die sekundär durch die hochgradig gesteigerte Apposition in das unregelmäßig angeordnete dichte osteoide Knochengewebe eingebettet und von diesem eingeschlossen worden sind.

Diaphysenwärts ist die breite osteoidsklerotische Spongiosa nicht ganz so scharf begrenzt wie nach der Seite der Wachstumsgrenze zu. Auch jenseits der stark osteoidsklerotischen Spongiosa findet sich in dem Anfangsteil des Diaphysenschaftes noch eine geringe, lockere Spongiosa, die aus langgestreckten Spangen gut verkalkten Knochengewebes besteht, meist nur geringe osteoide Säume aufweist und in Lymphoidmark eingebettet ist, das nur geringe Fettinfiltration zeigt.

Das dichte osteoide Knochengewebe der sklerotischen Spongiosa hebt sich meist in scharfer Grenzlinie von den verkalkten Einschlüssen ab, die entweder nur aus Gitterwerk provisorisch verkalkten Knorpels oder aus verknöcherten Spongiosaspangen bestehen. Das osteoide Knochengewebe ist zum größten Teil ganz unverkalkt, nur an vereinzelten Stellen zeigt es eine fleckweise, diffuse Verkalkung.

Die osteoide Knochensubstanz selbst läßt eine deutliche Schichtung erkennen. Die Knochenkörperchen sind unregelmäßig angeordnet und zum Teil in geringer Anzahl vorhanden. Meist haben sie eine mehr rundliche, ovale Gestalt, nur dort, wo die osteoiden Knochengewebsbalken einen langgestreckten Verlauf zeigen, sind sie schmal, länglich und liegen mit ihrer Längsachse in der Richtung des Knochenbalkens. An denjenigen Stellen, an denen das osteoide Knochengewebe am dichtesten ist und eine ausgesprochen unregelmäßige Anordnung zeigt, sind die Knochenkörperchen zu dichten Haufen angeordnet; die einzelnen Knochenzellen sind hier größer an Umfang und haben das Aussehen von Knorpelzellen angenommen.

In den einzelnen Röhrenknochen ist die Sklerose der Spongiosa verschieden stark ausgebildet, am stärksten an den Rippen, die der hier gegebenen Beschreibung zugrunde gelegt sind (Tafel III, Fig. 1, Tafel IV, Fig. 2).

Auch an den Wachstumsgrenzen der langsamer wachsenden Knochen, wie beispielsweise an der Basis scapulae, dem Gelenkknorpel der Cavitas glenoidalis scapulae und den Intermediärknorpeln der Wirbel verhält sich die Spongiosa ganz ähnlich wie bei den langen Röhrenknochen, nur lassen sich meist die einzelnen Schichten nicht mehr so deutlich voneinander abgrenzen. Die provisorische Knorpelverkalkung ist meist dürftig, es folgt eine Zone mit lockerer verknöcherter Spongiosa und zunehmender Apposition osteoiden Knochengewebes. An den ältesten Teilen der Spongiosa gegen den zentralen Markraum zu ist wie bei den langen Röhrenknochen die Sklerose am stärksten ausgebildet und besteht wie dort aus dichten Massen überwiegend osteoiden Knochengewebes, das an verkalktem Gewebe nur ein Gitterwerk provisorisch verkalkten Knorpels, zum Teil in trümmerhaften Massen, eingeschlossen enthält.

Ein von allen anderen Wachstumsgrenzen abweichendes Verhalten zeigt nur das distale Ende der Ulna (vgl. Tafel V, Fig. 1). Im Gegensatz zu den übrigen Wachstumsgrenzen fehlt hier jede präparatorische Knorpelverkalkung; nur in der äußersten Peripherie ist eine solche vorhanden, die aber auch von der Norm abweicht, insofern, als sie weit in den stark hypertrophischen Knorpel hinaufreicht. Bis zu derselben Höhe ist, wie gleich erwähnt sei, eine Einscheidung der Epiphysenscheibe durch periostale Knochengewebslamellen vorhanden.

In der abnorm stark verbreiterten Schicht des hypertrophischen Knorpels ist nach der Knorpelknochengrenze zu die Anordnung der Knorpelzellen zu Zellsäulen nicht mehr ganz regelmäßig. Die Knorpelzellen erscheinen vielfach hell, meist blasig und rundlich; die Knorpelgrundsubstanz ist vermehrt. Trotz des Fehlens jeder präparatorischen Knorpelverkalkung verläuft die Knorpelknochengrenze, abgesehen von relativ kleinen Unregelmäßigkeiten und einer leicht welligen Begrenzung, gradlinig. Ein unregelmäßiges Eindringen von Markgefäßen fehlt außer an den Stellen, an denen unverkalkter Knorpel etwas über das Niveau der Knorpelknochengrenze hinaus in die Diaphyse hineinragt. Dem Knorpel liegt ein sehr dichtes und gefäßreiches osteoblastoides Mark an, in dem auch vereinzelte Osteoklasten vorhanden sind. Zunächst der Knorpelknochengrenze liegen in diesem Mark ganz dürftige, dicht mit Osteoblasten besetzte Bälkchen von unverkalkter Knorpelgrundsubstanz, auf die an Breite zunehmende plumpe Balken von unverkalktem Knorpel folgen. Diese sind durch breite Brücken miteinander verbunden und gehen an ihren Rändern metaplastisch in osteoides, dicht mit Osteoblasten

besetztes Knochengewebe über. Zum Teil erscheinen die Knorpelbalken in der Richtung der Knochenachse zusammengeschoben. Osteoklasten sind nur in geringer Zahl vorhanden.

Die ganze soeben geschilderte, dem Knorpel anliegende Zone hat eine Breite von 1 bis höchstens $1^1/_2$ mm und geht ganz unvermittelt in leicht welliger Linie in die übrige Spongiosa über, die sich gerade so verhält, wie an den übrigen Röhrenknochen. Auch reicht diese Zone nicht ganz bis an die Peripherie des Knochens, sondern es ist dort entsprechend der in der Peripherie der Knorpelscheibe vorhandenen präparatorischen Knorpelverkalkung auch eine teilweise verkalkte Spongiosa vorhanden.

In den Epiphysen (vgl. Tafel IV, Fig. 2) besteht das ganze Knochengewebe der Knochenkerne fast vollständig aus dichtem, osteoidsklerotischem Knochengewebe. Im Gegensatz zu den Wachstumsgrenzen an den Diaphysenenden der Röhrenknochen fehlt an den Wachstumsgrenzen an der Peripherie der Epiphysenknochenkerne eine präparatorische Knorpelverkalkung entweder ganz oder ist nur fleckweise vorhanden. Der Knochenkern wächst in der Weise, daß Markgefäße in den größtenteils unverkalkten Knorpel eindringen und ihn in breite Züge zerlegen, deren Gewebe dann metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergeht. Die einzelnen Knochenbalken hängen vielfach zusammen und sind nur durch enge Markräume voneinander getrennt. An manchen Stellen sind auch zusammenhängende Stücke unveränderten Knorpelgewebes stehen geblieben. Eine Resorption des in Metaplasie befindlichen Knorpelgewebes findet nicht statt; die Markräume bleiben eng und sind mit Osteoblasten ausgekleidet. Markwärts geht diese Zone in Metaplasie befindlichen Knorpelgewebes in ein ebenfalls sehr dichtes, aber schon ganz osteoides Knochengewebe über, das an verkalktem Knochengewebe mehr oder weniger reichliche Reste oder Trümmer eines Gitterwerkes von provisorisch verkalktem oder bereits verknöchertem Knorpel eingeschlossen enthält. Resorptionserscheinungen fehlen nicht ganz, treten aber gegenüber der gewaltig gesteigerten Apposition völlig zurück. Die größte Dichte erreicht die Sklerose wie in den langen Röhrenknochen wieder in den ältesten Teilen der Spongiosa gegen den Markraum. Die engen Markräume innerhalb der osteoidsklerotischen Spongiosa sind dicht mit 1- bis mehrschichtigem kubischem Osteoblastenlager austapeziert. Während nach der Seite des Gelenkknorpels das osteoidsklerotische Gewebe des Knochenkernes eine außerordentliche Breite erreicht, ist nach der Seite des Intermediärknorpels nur eine relativ schmale Zone von Knochengewebe vorhanden, dessen Balken zum größten Teil der Knorpelfuge parallel gerichtet sind. Auch dieses Knochengewebe ist überwiegend osteoid.

Der zentrale Markraum in den Knochenkernen der Epiphysen ist abnorm eng; er ist in seiner ganzen Ausdehnung mit Fettmark erfüllt und enthält noch vereinzelte, überwiegend osteoide Spongiosabalken mit mehr oder weniger großen Einschlüssen fertigen verkalkten Knochengewebes. Das in den Epiphysen enthaltene Knochengewebe übertrifft die Norm sehr erheblich, doch ist der verkalkte Anteil desselben sehr viel geringer als in den Diaphysenenden der Röhrenknochen. Infolgedessen erscheinen einzelne Epiphysen, wie beispielsweise die Epiphyse des distalen Tibiaendes, die in ihren seitlichen Teilen gegen den Markraum zu eingebogen ist, in der Richtung der Knochenachse etwas zusammengedrückt.

Die Corticalis der Röhrenknochen erscheint wie schon normalerweise in den einzelnen Teilen des Querschnittes von verschiedener Breite.

An einem Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberschenkels sehen wir beispielsweise, daß die Corticalis an der Streckseite schmal ist, nach der Beugeseite zu wird sie immer breiter und erreicht an den Ansatzstellen der starken Oberschenkelmuskulatur eine ganz außerordentliche Breite.

Wie schon bei der makroskopischen Betrachtung deutlich war, ist die Corticalis an den schmalen Stellen kompakt und gut verkalkt. Mikroskopisch besteht die Corticalis hier aus etwa 3—6 ringförmigen Lagen kompakten Knochengewebes, dem periostwärts eine relativ niedrige Lage überwiegend osteoiden, nur fleckweise anverkalkten Knochengewebes aufgelagert ist.

Innerhalb der kompakten, gut verkalkten, den Markraum einschließenden Corticalis sind die Haversschen Kanäle eng; osteoides Knochengewebe fehlt hier fast vollständig; markwärts liegen der Corticalis Osteoklasten an. An Stellen, an denen die Corticalis markwärts etwas aufgelockert ist, finden sich neben den Resorptionsvorgängen Appositionsvorgänge in Gestalt von mehr oder weniger breiten, osteoiden, mit Osteoblasten besetzten Säumen oder Knochenbälkchen.

In dem kompakten und gut verkalkten Corticalisteil, der den Markraum begrenzt, haben wir offenbar die alte, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene Corticalis vor uns, die durch Resorption vom Markraum aus etwas verschmälert ist.

Nach der Beugeseite zu wird die ganze Corticalis breiter; gleichzeitig verringert sich der kalkhaltige, den Markraum einschließende Anteil der Corticalis. Dieser ist schmaler, lockerer gebaut und enthält reichlicher osteoides Knochengewebe und zwar auch markwärts. Gleichzeitig nimmt das periostale unverkalkte Osteophytengewebe an Breite zu.

An der Beugeseite selbst ist nur noch auf einem ganz schmalen, den Markraum einschließenden Bezirk ein Rest der alten Corticalis vorhanden, der markwärts statt der Resorptionserscheinungen osteoide mit Osteoblasten besetzte Säume oder Bälkchen aufweist. Periostwärts ist dem verkalkten Corticalisteil ein ganz abnorm breites, rein osteoides Osteophytengewebe aufgelagert. Die Cambiumschicht ist stark verbreitert und zellenreicher als normal.

Nur in der Diaphysenmitte der Röhrenknochen sind wirklich kompakte Überreste der alten Corticalis nachzuweisen, der markwärts Osteoklasten anliegen. An den übrigen Partien ist die alte, den Markraum begrenzende Corticalis schon lockerer und zum Teil schon durch osteoides Knochengewebe ersetzt. Dieser Ersatz der alten Corticalis durch osteoides Knochengewebe geht nicht durch einfache Kalkberaubung (Halisteresis) vor sich, sondern es entstehen, wie man das an verschiedenen Präparaten verfolgen kann, zunächst durch Resorption des alten Corticalisteiles Resorptionsräume, die dann sekundär durch Apposition osteoiden Knochengewebes und Neubildung von jungem kalklosem Knochengewebe größtenteils wieder ausgefüllt werden. Wo ein solcher Prozeß im Gange ist, zeigt das junge osteoide Knochengewebe dichten Osteoblastenbesatz; nur selten liegen auch dem unverkalkten Knochengewebe Osteoklasten an, es überwiegt bei weitem die Apposition. Soweit kalkhaltiges Knochengewebe noch vorhanden ist, besteht es ausschließlich aus Resten der alten Corticalis, die sich meist in scharfer Grenzlinie gegen das unverkalkte osteoide Knochengewebe abhebt, nur stellenweise hat eine fleckweise diffuse Anverkalkung des neugebildeten osteoiden Knochengewebes stattgefunden.

Das periostale Osteophytengewebe ist am geringsten an denjenigen Stellen ausgebildet, an denen noch breitere Reste von kompakter alter Corticalis vorhanden sind; es nimmt an Umfang zu, je mehr die alte, gut verkalkte Corticalis durch osteoides Knochengewebe ersetzt ist. Die größte Breite erreicht das osteoide Osteophytengewebe an den Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen. Das osteoide Osteophytengewebe ist fast rein osteoid und nur in nächster Nähe des zentralen alten Corticalisteiles ist stellenweise eine ganz geringe Anverkalkung vorhanden.

Nach den Diaphysenenden zu wird die alte verkalkte Corticalis immer schmaler und immer mehr durch osteoides Knochengewebe ersetzt, bis sie an den Metaphysen,

wo im Innern des Knochens die osteoidsklerotische Spongiosa beginnt, nicht mehr vorhanden ist. Die osteoidsklerotische Zone reicht dort bis an die Peripherie des Knochens; auch die übrige weniger stark sklerotische Spongiosa ist bis zur Wachstumsgrenze von einer überwiegend osteoiden Corticalis begrenzt, die nach der Knorpelknochengrenze zu schmaler wird und nur an einigen Knochen in Gestalt von 1—2 schmalen periostalen osteoiden Knochenlamellen noch an der Knorpelfuge bis zur Höhe des wuchernden Knorpels hinaufreicht.

An den Wirbeln, dem Schulterblatt, dem Becken und auch am Schädeldach zeigt die Corticalis überall das gleiche Verhalten wie an den Extremitätenknochen. Immer werden die zentralen Markräume zunächst von dem Rest der alten Corticalis eingeschlossen, die z. T. durch Resorption vom Markraum aus verschmälert, zum Teil durch Umbau mehr oder weniger durch osteoides Knochengewebe ersetzt ist. Periostwärts ist der alten Corticalis ein verschieden breites, meist unverkalkt gebliebenes Osteophytengewebe aufgelagert, das an den mechanisch besonders beanspruchten Stellen eine ganz abnorme Breite erreicht.

Die Markhöhlen der Diaphysen sind mit Fettmark erfüllt, nur in ihren peripheren, der Corticalis anliegenden Teilen, ist noch Lymphoidmark vorhanden. Abgesehen von der Frakturstelle am proximalen Ende der Tibia, wo der Markraum in ziemlich bedeutender Ausdehnung mit unverkalktem Callusgewebe erfüllt ist, sind die Markhöhlen der Röhrenknochen frei von Knochengewebe.

Sr-Dogge II.

Die Skelettveränderungen bei der Sr-Dogge II zeigen in vieler Beziehung ein ganz ähnliches Verhalten wie bei der gleichfalls kalkarm unter Strontiumphosphatzugabe gefütterten Sr-Dogge I, so daß ich mich im wesentlichen auf die Schilderung der Abweichungen beschränken kann.

Während bei der Sr-Dogge I die Intermediärknorpel sehr stark verbreitert waren, sind sie bei der Sr-Dogge II schmal und gegenüber der Norm nur ganz wenig verbreitert. Trotzdem sind bei der Sr-Dogge II an den Wachstumsgrenzen Unregelmäßigkeiten vorhanden, die bei Sr-Dogge I fast ganz fehlten.

Im Gegensatz zur Sr-Dogge I ist nämlich bei der Sr-Dogge II, ziemlich gleichmäßig über die ganze Wachstumsgrenze verteilt, die präparatorische Knorpelverkalkung sehr dürftig und lückenhaft. Dementsprechend geht auch die Resorption des Knorpels nicht in ganz regelmäßiger Weise vor sich.

An manchen Wachstumsgrenzen erscheint die Schicht des hypertrophischen Knorpels wie ausgefranst; in ziemlich regelmäßigen Abständen ragen kurze, mehr oder weniger breite Zapfen von nur teilweise verkalktem Knorpel in die Diaphyse hinein. Meist sind trotz der dürftigen präparatorischen Knorpelverkalkung die Knorpelzellsäulen noch in ziemlich regelmäßiger Weise aufgeschlossen; nur sind die jüngsten Markräume etwas breiter als in der Norm und ihre Enden liegen nicht überall in derselben Höhe; die Unterschiede sind aber nur so gering, daß sie makroskopisch nicht nachzuweisen waren, und die Knorpelknochengrenze als gerade Linie erschien.

Am dürftigsten ist die Knorpelverkalkung am distalen Ende der Ulna, wo sie an vereinzelten Stellen auf einem etwas größeren Bezirk vollkommen fehlt. An den Wachstumsgrenzen der Rippen (Tafel III, Fig. 2) zeigen die an verschiedenen Stellen vorhandenen Defekte der Knorpelverkalkung nur eine geringe Ausdehnung.

An allen Wachstumsgrenzen, an denen die präparatorische Knorpelverkalkung besser ausgebildet ist, erscheint die Zone des provisorisch verkalkten und in Verknöcherung begriffenen Knorpels zwar gut verkalkt, aber die einzelnen Spongiosaspangen sind dürftig und stehen locker (vgl. Tafel V, Fig. 2). Abnorm breite, mit Osteoblasten besetzte osteoide Säume sind auch hier wie bei Sr-Dogge I vorhanden,

doch treten sie gegenüber dem verkalkten zentralen Anteil meist etwas zurück. Dasselbe gilt für die übrige Spongiosa bis zu ihren Ausläufern gegen den zentralen Markraum der Diaphysen.

Dort, wo die präparatorische Knorpelverkalkung weniger gut ausgebildet ist und stellenweise ganz fehlt, ist die jüngste Spongiosa etwas dichter. Die z. T. nur sehr mangelhaft verkalkten Spongiosaspangen zeigen eine abnorm starke Apposition osteoiden Knochengewebes, so daß hier der kalkhaltige Anteil stärker zurücktritt. Es sind das die Stellen, die auch makroskopisch schon als osteoidsklerotische Zonen erschienen. Doch auch an diesen Diaphysenenden nimmt in weiterer Entfernung von der Knorpelknochengrenze die osteoide Apposition ab; die Spongiosaspangen stehen locker und sind überwiegend gut verkalkt. Eine stärkere Sklerose, wie sie bei Sr-Dogge I gerade an den Ausläufern der Spongiosa gegen den Markraum zu am stärksten ausgebildet war, fehlt. Nur an einigen Knochen findet sich an der Übergangsstelle der Metaphysen in die Diaphysen, der Corticalis anliegend, noch eine stärkere Anhäufung osteoiden Knochengewebes.

Am distalen Ende der Ulna zeigt die Wachstumsgrenze ein von den anderen etwas abweichendes Verhalten insofern, als hier neben Stellen mit guter präparatorischer Knorpelverkalkung und entsprechend besser verkalkter Spongiosa auf größere Strecken an der Knorpelknochengrenze selbst eine präparatorische Knorpelverkalkung und an der anstoßenden Diaphyse auf einem kurzen Bezirk eine normale Spongiosa ganz fehlt. An denselben Stellen findet sich aber höher hinauf im hypertrophischen Knorpel eine ziemlich starke Knorpelverkalkung. In den Bezirken, in denen die präparatorische Knorpelverkalkung ganz fehlt, verhält sich die anstoßende Spongiosa ganz ähnlich wie am distalen Ende der Ulna von Sr-Dogge I, d. h. sie besteht aus unverkalkten Balken von Knorpelgewebe, das metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergeht.

Im Vergleich zu der Sr-Dogge I tritt bei der Sr-Dogge II die Sklerose der Spongiosa in den meisten Röhrenknochen stark zurück. Makroskopisch wie auch mikroskopisch deutlicher ausgeprägt ist sie eigentlich nur an den Rippen und dem distalen Ende der Ulna und auch dort nur nahe der Wachstumsgrenze.

Die Spongiosa aller Diaphysenenden der Röhrenknochen ist eingebettet in ein besonders in der Nähe der Wachstumsgrenzen sehr gefäßreiches Lymphoidmark mit geringer Fettinfiltration.

In den Epiphysen (vgl. Tafel V, Fig. 2) ist die präparatorische Knorpelverkalkung an der Wachstumsgrenze der Knochenkerne zwar sehr dürftig und stellenweise auch lückenhaft, immerhin ist sie sehr viel besser ausgebildet, als bei der Sr-Dogge I, wo sie teilweise ganz fehlte. Dementsprechend ist die jüngste Spongiosa auch besser verkalkt, sie ist aber abnorm locker und dürftig; osteoide Säume sind auch hier vorhanden, doch tritt das unverkalkte Knochengewebe gegenüber dem verkalkten ganz zurück. Die Gesamtmenge des Knochengewebes ist in den Epiphysenknochenkernen gegenüber der Norm und vor allem gegenüber Sr-Dogge I sehr stark vermindert.

Nur in den Knochenkernen einiger Epiphysen (z. B. des distalen Endes des Oberschenkels) ist die präparatorische Knorpelverkalkung noch dürftiger und stellenweise ganz lückenhaft. Hier tritt das verkalkte Knochengewebe dem unverkalkten Knochengewebe gegenüber zurück. Die Knochengewebsmenge ist gegenüber der Norm vermehrt. Die osteoidsklerotische Spongiosa zeigt aber auch in diesen Epiphysenknochenkernen bei weitem nicht dieselbe Dichte und Ausdehnung wie bei Sr-Dogge I.

Der zentrale Markraum der Epiphysenknochenkerne enthält Fettmark und einzelne verknöcherte Spongiosabalken mit ganz geringer osteoider Apposition.

An den Wirbeln zeigen die Wachstumsgrenzen ein ganz ähnliches Verhalten

wie die langen Röhrenknochen, nur ist die präparatorische Knorpelverkalkung und die Spongiosa noch dürftiger. Die enchondrale Ossification scheint hier fast ganz zum Stillstand gekommen zu sein. Stellenweise sind nur ganz kümmerliche, überwiegend osteoide Reste einer Spongiosa vorhanden. Der Markraum des Wirbelkörpers enthält Fettmark und vereinzelte schmale, überwiegend gut verkalkte Spongiosabalken.

In der Diaphysenmitte der Röhrenknochen zeigt die Corticalis (Tafel VII), wie bei Sr-Dogge I überall markwärts einen schmalen Ring alter gut verkalkter Corticalis, der periostwärts ein mehr oder weniger breites osteoides Osteophytengewebe aufgelagert ist.

Im Vergleich zu Sr-Dogge I sind in der alten verkalkten Corticalis durch gesteigerte lacunäre Arrosion größere Resorptionsräume geschaffen worden, so daß der alte verkalkte Corticalisteil stellenweise porotisch erscheint. Neben diesen Resorptionsvorgängen ist aber eine sehr lebhafte Apposition im Gange. Innerhalb der Resorptionsräume sieht man herdweise dichtes, junges osteoblastenbesetztes Knochengewebe entstehen, das aber unverkalkt bleibt (vgl. z. B. Tafel VII unten). Besonders markwärts wird in der aufgelockerten Corticalis der Verlust an verkalktem Knochengewebe durch dichte Massen jungen, aber unverkalkt bleibenden Knochengewebes ersetzt.

Das periostale Osteophytengewebe erscheint etwas weniger dicht als bei Sr-Dogge I, ist aber ebenso wie dort fast ganz unverkalkt geblieben.

Im übrigen ist das Osteophytengewebe ebenso wie bei der Sr-Dogge I am niedrigsten an denjenigen Stellen, an denen noch kompaktere Reste der alten Corticalis vorhanden sind; am stärksten ist es dort ausgebildet, wo die alte Corticalis infolge des geschilderten Umbaues zum größten Teile schon durch osteoides Knochengewebe ersetzt ist; es sind das meist die Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen. Eine ganz gewaltige Ausdehnung zeigt die periostale Osteophytenbildung auf einem Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel (Tafel VI, Fig. 2), wo sie eine Breite bis zu 8 mm erreicht.

Nach den Diaphysenenden zu ist die Corticalis sehr schmal, locker gebaut und überwiegend verkalkt.

Die interessantesten Veränderungen an den Knochen dieses Tieres finden sich in den Markhöhlen der Diaphysen. Wie schon bei der makroskopischen Beschreibung auseinander gesetzt worden war, ist fast bei sämtlichen Röhrenknochen die Markhöhle bis nahe an die Spongiosa mit einem dichten Knochengewebe ausgefüllt, das dem periostalen Osteophytengewebe sehr ähnlich erscheint (vgl. Tafel V, Fig. 3). Abgesehen vom Oberschenkel, wo am distalen Ende eine Spontanfraktur entstanden war, konnten an den übrigen Röhrenknochen auch mikroskopisch keine Frakturen oder Infraktionen nachgewiesen werden, so daß das die Markhöhlen ausfüllende Knochengewebe als Callusgewebe nicht angesprochen werden kann. Die Markräume werden von dem weichen Knochengewebe nicht gleichmäßig in ihrer ganzen Ausdehnung ausgefüllt, sondern herdweise in größeren, zusammenhängenden Stücken.

Wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, besteht das die Markhöhlen ausfüllende Knochengewebe dort, wo es bereits völlig ausgebildet ist, aus einem weitmaschigen Gewebe, das sich färberisch wie osteoides Knochengewebe verhält und sich bezüglich seiner Struktur von dem periostalen Osteophytengewebe nur durch die ganz unregelmäßige netzartige Anordnung unterscheidet.

An anderen Stellen, an denen das osteoide Markgewebe noch jüngeren Datums zu sein scheint, stehen innerhalb der einzelnen Bälkchen des Maschenwerkes die Zellen außerordentlich dicht und liegen wie von einem breiten Hof umgeben in Höhlen, die den Knorpelhöhlen an Größe und Gestalt entsprechen; die eigentliche

Grundsubstanz umschließt diese Knochenhöhlen geflechtartig in Gestalt schmaler faseriger Züge. Infolge der dichten Durchsetzung mit Knochenhöhlen erscheint die ganze Grundsubstanz wie durchlöchert. An ihrer Peripherie sind die Balken des Maschenwerkes meist nicht scharf begrenzt, sondern die einzelnen Fasern der Grundsubstanz strahlen in die Markräume des Netzwerkes aus, wo sie aus Bindegewebsfasern zu entstehen scheinen. Osteoblastenbesatz fehlt meist ganz. Die von dem Netzwerk eingeschlossenen Markräume sind relativ zellenarm, lymphoides Mark fehlt fast völlig, mäßige Fettinfiltration.

Dort, wo die Neubildung dieses osteophytenartigen Markgewebes erst im Gange ist, besteht ein mehr oder weniger dichtes, spindelige Zellen und Bindegewebsfasern enthaltendes Mark; in diesem tritt fleckweise eine mit Eosin schwach rötlich gefärbte Grundsubstanz auf, die sich zu homogenen, stärker rot gefärbten, sehr zellenarmen Schollen oder Strängen verdichtet.

Nach den Diaphysenenden zu reicht das Osteophytengewebe des Markes bis nahe an die Spongiosa. In der Diaphyse selbst geht es in seiner Peripherie meist unmittelbar in das osteoide Gewebe über, das sich innerhalb der alten Corticalis und markwärts von derselben als Wucherung des Endostes findet. An anderen Stellen ist es von dem endostalen Osteophytengewebe noch durch einen schmalen Rest von Lymphoidmark getrennt.

Das osteophytenartige Markgewebe scheint aus dem lockeren Bindegewebe des Knochenmarkes hervor zu gehen, während das innerhalb der Resorptionsräume des alten verkalkten Corticalisteiles und markwärts von demselben vorhandene osteoide Osteophytengewebe ebenso wie auch das osteoide Knochengewebe des Knochencallus an der Frakturstelle im Markraum des rechten Oberschenkels durch Wucherung des Endostes in sehr zellenreichem dichtem osteoblastoidem Mark entsteht.

Sr-Dogge III.

Bei der Sr-Dogge III, die neben gewöhnlicher gemischter Kost Strontiumphosphat in denselben Dosen erhalten hatte, wie die kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II, sind die Abweichungen von der Norm sehr viel geringer als bei den genannten beiden Tieren.

Auffallenderweise sind trotzdem an allen Röhrenknochen die Intermediärknorpel, und zwar die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels, sowohl gegenüber der Norm, als auch gegenüber der Sr-Dogge II stärker verbreitert, wenn auch nicht in dem hohen Grade wie bei Sr-Dogge I.

Makroskopisch waren an den Knorpelknochengrenzen keine Unregelmäßigkeiten nachzuweisen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt aber, daß — wenigstens an einigen Wachstumsgrenzen — doch Störungen vorhanden sind, und zwar besonders an den mittleren Rippen, mit denen wir uns zunächst beschäftigen wollen.

Die Zellensäulen der stark verbreiterten Schicht des wuchernden und hypertrophischen Knorpels zeigen keinen ganz gradlinigen Verlauf, sondern erscheinen zopfartig durchflochten, die Knorpelgrundsubstanz zwischen den Zellensäulen ist etwas verbreitert, die präparatorische Knorpelverkalkung ist unregelmäßig und lückenhaft (vgl. Tafel IV, Fig. 1, Tafel VI, Fig. 1). Vielfach fehlt sie in der Breite von 2—3 Zellensäulen und an vereinzelten Stellen auch in etwas größerer Ausdehnung ganz oder teilweise; an anderen ist die Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz innerhalb der einzelnen Knorpelspangen nicht immer kontinuierlich, sondern nur fleckweise erfolgt. Wieder an anderen ist sie entsprechend der Verbreiterung der Knorpelgrundsubstanz breiter und reicht sogar etwas weiter als normal und etwas unregelmäßig in die Schicht des hypertrophischen Knorpels hinauf.

An den Stellen, an denen die präparatorische Knorpelverkalkung fehlt, sind die jüngsten Markräume entsprechend mehr oder weniger verbreitert; die Markgefäße sind teilweise stark erweitert, ein unregelmäßiges Eindringen derselben in den Knorpel findet aber nicht statt.

Entsprechend dem Fehlen der präparatorischen Knorpelverkalkung ist an diesen Stellen im anstoßenden Markraum, aber meist nur auf einem kurzen Bezirk, eine normale Spongiosa nicht vorhanden: an ihrer Stelle findet sich neben erweiterten Gefäßen ein dichtes spindelzelliges Mark mit dürftigen jungen osteoiden Knochenbälkchen.

Abgesehen von diesen Stellen, an denen eine präparatorische Knorpelverkalkung ganz fehlt, besteht die jüngste Spongiosa aus Spangen provisorisch verkalkter Knorpelgrundsubstanz, die z. T. sehr dürftig und in ihrer Kontinuität vielfach unterbrochen sind. Die Apposition von Knochengewebe und die Verknöcherung ist hier sehr mangelhaft, so daß die jüngste Spongiosa auf eine ganze Strecke nur aus den nackten und noch dazu dürftigen Spangen provisorisch verkalkter Knorpelgrundsubstanz besteht. Hierunter leidet offenbar die Stabilität der Spongiosa an diesen Stellen so erheblich, daß stellenweise die Spangen provisorisch verkalkter Grundsubstanz entweder eingebrochen oder ganz zertrümmert sind (vgl. Tafel VI, Fig. 1). Die Bruchstücke stehen im Winkel zueinander oder sind sogar stärker dislociert. An solchen Stellen sind die zerbrochenen oder zertrümmerten Spongiosaspangen durch geringe Mengen osteoiden Knochengewebes, das bei Sr-Dogge III in dieser Zone der Spongiosa sonst fehlt, dürftig wieder zusammengekittet.

An anderen Stellen, an denen die Knorpelverkalkung lückenlos und entsprechend der Verbreiterung der Knorpelgrundsubstanz breiter ist, erscheint die jüngste Spongiosa sogar sehr dicht und die einzelnen Spangen provisorisch verkalkten Knorpels abnorm breit; es fehlt aber auch hier die normale Apposition von Knochengewebe und die Verknöcherung der jungen Spongiosa und außerdem bleibt die normalerweise teilweise erfolgende Resorption der jüngsten Spongiosaspangen aus.

Die geschilderte Störung findet sich nur in nächster Nähe der Knorpelknochengrenze. Die übrige Spongiosa der knöchernen Rippenenden weicht nur dadurch von der Norm ab, daß in ihrem Zentrum die Spongiosaspangen überwiegend osteoid sind. In den peripheren Teilen und nach dem Rippenschaft zu überwiegt der verkalkte Anteil des Knochengewebes; die Spongiosabalken sind dort kräftiger, breiter, osteoides Knochengewebe ist nur in Gestalt mehr oder weniger breiter Säume vorhanden. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Spongiosa der knöchernen Rippenenden noch ganz abnorme Mengen unverkalkten Knochengewebes enthält, daß aber im ganzen der kalkhaltige Anteil des Knochengewebes überwiegt.

An den übrigen Wachstumsgrenzen sind die Veränderungen noch geringer. Am distalen Ende der Ulna reicht die präparatorische Knorpelverkalkung meist etwas weiter als normal in den Knorpel hinauf, doch ist die Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz wie an den entsprechenden Stellen der Rippen nicht immer kontinuierlich, sondern vielfach unterbrochen und nur fleckweise vorhanden. In der dem Knorpel anliegenden Spongiosa wird nicht wie normalerweise ein Teil der provisorisch verkalkten Knorpelspangen resorbiert und der andere Teil durch Apposition von Knochengewebe verknöchert, sondern beide Vorgänge scheinen hier ausgeblieben, oder wenigstens nur teilweise erfolgt zu sein, so daß die dem Knorpel anliegende Spongiosazone zwar meist sehr dicht ist, aber nur aus den nackten Spangen provisorisch verkalkten Knorpels besteht und deshalb weniger widerstandsfähig ist. Jedenfalls sehen wir auch in dieser dichten Zone vielfach Einknickungen der verkalkten Knorpelspangen. An vereinzelten Stellen,

an denen die präparatorische Knorpelverkalkung außerdem noch dürftiger ist, verhält sich die jüngste Spongiosa ganz ähnlich wie bei den Rippen; die z. T. dürftigen, mangelhaft verknöcherten und z. T. in ihrer Kontinuität unterbrochenen Spangen provisorisch verkalkten Knorpels sind vielfach zerbrochen und zertrümmert und nur mangelhaft durch osteoides Knochengewebe wieder verkittet. Es ist gerade sehr auffallend, wie gering hier die Reparation durch osteoide Knochengewebswucherung ist, die auch sonst in dieser Zone der Spongiosa ganz fehlt. Im ganzen ist die Störung am distalen Ende der Ulna sehr viel geringer ausgebildet als an den knöchernen Enden der Rippen und ist ebenso wie dort nur auf die nächste Nähe der Wachstumsgrenze beschränkt.

Die übrige Spongiosa verhält sich abgesehen von bezüglich ihrer Flächenausdehnung abnormen osteoiden Säumen annähernd normal und ist überwiegend gut verkalkt; nur in den zentralen Teilen sind vereinzelte, dürftige, rein osteoide Spongiosabälkchen vorhanden. Zunächst ist die Spongiosa lockerer, das Mark zellenärmer; in ihren älteren Teilen ist die Spongiosa kräftiger und gut verkalkt und zeigt nur mäßige osteoide Säume. Im ganzen ist osteoides Knochengewebe in der Spongiosa nur in geringer Menge vorhanden. Das Mark besteht aus Lymphoidmark.

Die Wachstumsgrenzen der anderen Röhrenknochen zeigen kaum noch Abweichungen von der Norm. Die Knorpelverkalkung ist fast überall lückenlos; es ist auffallend, daß trotzdem die Knorpelwucherungsschicht an allen Wachstumsgrenzen nicht unerheblich verbreitert ist, Störungen, wie sie am distalen Ende der Ulna und den knöchernen Enden der Rippen in nächster Nähe der Wachstumsgrenzen geschildert wurden, meist nur andeutungsweise vorhanden sind.

Am deutlichsten ist die Störung noch am proximalen Oberarmende, wo die Knorpelverkalkung zwar ziemlich regelmäßig, aber sehr dürftig und z. T. trümmerhaft ist. Hier ist es auch stellenweise in nächster Nähe der Wachstumsgrenze noch zu einem Einbrechen der aus provisorisch verkalkter Knorpelgrundsubstanz bestehenden jüngsten Spongiosa gekommen.

In ganz geringer Ausbildung ist dasselbe am proximalen und distalen Ende des Radius zu sehen.

Am distalen Ende des Oberschenkels zeigt die Knorpelknochengrenze einen leicht welligen Verlauf. Die präparatorische Knorpelverkalkung erscheint kräftig und reicht etwas höher als normal in den Knorpel hinauf. Die jüngste aus Spangen provisorisch verkalkten Knorpels bestehende Spongiosa ist sehr dicht; es scheint auch hier zunächst eine Verknöcherung nicht stattzufinden, doch fehlen Einbrüche der Spongiosa. Die ältesten Teile der Spongiosa nach der Diaphysenmitte zu sind bei den meisten Röhrenknochen sehr kräftig und gut verkalkt; osteoide Säume sind nur in geringem Maße vorhanden. Das Mark besteht aus Lymphoidmark.

Die Knochenkerne der Epiphysen sind im allgemeinen recht gut entwickelt und bestehen aus dichtem, gut verkalktem Knochengewebe; osteoides Knochengewebe ist nur in Gestalt schmaler osteoider Säume vorhanden.

An der Wachstumsgrenze der Epiphysenknochenkerne ist die präparatorische Knorpelverkalkung meist gut ausgebildet und nur stellenweise lückenhaft; auf größeren Bezirken fehlt sie nur an vereinzelten Stellen. Nur an diesen sind noch größere Mengen osteoiden Knochengewebes vorhanden in Gestalt von unverkalktem, metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergehendem Knorpel oder bereits osteoidem Knochengewebe. In besonders reichlichem Maße ist dies in der Epiphyse des distalen Ulnaendes an der dem Intermediärknorpel angehörigen Wachstumsgrenze des Knochenkernes der Fall. Auch in der Epiphyse des distalen Radiusendes ist ein größerer derartiger Bezirk vorhanden; in den Knochenkernen der

Epiphysen des Oberarmes und Oberschenkels handelt es sich immer nur um ein geringes stellenweises Fehlen der Knorpelverkalkung. Der Markraum der Knochenkerne ist mit Fettmark erfüllt.

Die Corticalis der Röhrenknochen erscheint im allgemeinen breit, kompakt und gut verkalkt. Die alte, verkalkte Corticalis, wie sie zu Beginn des Versuches bestanden hat, ist offenbar zum größten Teil noch vollständig vorhanden, und nicht wie bei Sr-Dogge I und II teilweise durch osteoides Knochengewebe ersetzt. Während der ganzen Versuchsdauer scheint die Resorption der alten Corticalis nur mangelhaft vor sich gegangen zu sein.

Auf Querschnitten durch die Rippenschäfte erkennt man die alte Corticalis wieder, die fast unverändert stehen geblieben ist und sogar abnorm kompakt erscheint. Resorptionserscheinungen sind innerhalb dieses alten Corticalisteiles sehr gering, osteoides Knochengewebe ist nur in Form schmaler Säume vorhanden. Periostal sitzt der alten verkalkten Corticalis an den sehr kompakten Stellen ein niedriges Osteophytengewebe auf, dessen nur mäßig entwickelte Knochenbälkchen im Zentrum verkalkt sind, während den lockereren Corticalisteilen ein ebenfalls nicht sehr breites, aber kräftigeres rein osteoides Osteophytengewebe aufgelagert ist. Die Corticalis der Extremitätenknochen zeigt im Prinzip ganz dasselbe, nur läßt sich hier der alte, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene Corticalisteil von dem während des Versuches neugebildeten nicht mehr genau abtrennen.

Auf Querschnitten durch die Diaphysenmitte ist die Corticalis an den schmalen Stellen meist sehr kompakt. Die Haversschen Räume sind eng, osteoides Knochengewebe ist kaum vorhanden. Osteophytengewebe fehlt, oder aber es liegen dem kompakten Corticalisteil 1—2 ringförmige Knochenlamellen auf, von denen die periostwärts liegende meist schmal und osteoid, die corticaliswärts liegende bis auf einen schmalen osteoiden Saum meist ganz verkalkt ist.

An den breiteren Stellen ist die alte verkalkte Corticalis periostwärts in einer Breite von 2—5 Knochenlamellen noch sehr kompakt. Markwärts ist die Corticalis aufgelockert, die breiten, gut verkalkten Knochenbalken zeigen neben Resorptionserscheinungen reichliche, aber schmale osteoide Säume. Dem kompakten Corticalisteil sitzt ein sehr lockeres osteoides Osteophytengewebe von nur mäßiger Breite auf, dessen Knochengewebsbälkchen im Zentrum mehr oder weniger verkalkt sind.

An anderen Stellen besteht die Corticalis markwärts nur noch aus lockeren Resten der alten Corticalis; die ganze Peripherie wird von einem breiten, aber nur aus dürftigen Knochenbälkchen bestehenden, Osteophytengewebe gebildet, das eine dürftige Anverkalkung zeigt. Es sind dies vornehmlich diejenigen Stellen, an denen Muskeln und Sehnen ansetzen. Besonders große Mengen osteoiden anverkalkten Knochengewebes finden sich am Trochanter major. Hier wie auch innerhalb des anverkalkten periostalen Osteophytengewebes der Röhrenknochen finden sich vielfach Osteoklasten.

Im allgemeinen kann man sagen, daß dort, wo die alte Corticalis noch kompakt ist, osteoides Gewebe innerhalb derselben fast ganz fehlt; an Stellen, an denen die alte Corticalis aufgelockert ist, finden sich neben Resorptionserscheinungen reichliche osteoide Säume, die ihrer Flächenausdehnung nach abnorm sind, bezüglich ihrer Breitenausdehnung aber ein gewisses Maß nicht überschreiten. Periostal sind nur stellenweise an den mechanisch besonders beanspruchten Stellen größere Mengen von Osteophytengewebe vorhanden, dessen Bälkchen aber ziemlich dürftig und zum größten Teil anverkalkt sind.

Die Corticalis der Diaphysenenden enthält meist nur geringe Mengen osteoiden Knochengewebes in Gestalt schmaler osteoider Säume, nur am Ende der knöchernen Rippen ist osteoides Knochengewebe in etwas reichlicherem Maße vorhanden.

Eine Einscheidung der Epiphysenscheiben durch größere Mengen periostalen Knochengewebes ist nicht vorhanden. Mitunter reichen 1—2 schmale osteoide im Zentrum verkalkte periostale Knochenlamellen bis an die Grenze des ruhenden Knorpels hinauf.

Abgesehen von schmalen osteoiden Säumen fehlt in allen Röhrenknochen markwärts osteoides Knochengewebe vollkommen. Die Markhöhlen sind mit Fettmark erfüllt, und nur in den peripheren, der Corticalis benachbarten Teilen sind noch reichlichere Reste von Lymphoidmark vorhanden.

Am Schädeldach ist die Corticalis breit, sehr kompakt und enthält nur wenig osteoides Gewebe. Periostales Osteophytengewebe ist an den meisten Stellen nur in ganz geringen Mengen vorhanden und zum Teil verkalkt; nur an den Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen, so am Os parietale von der Linea temporalis bis zur Sagittalnaht hinauf an Breite zunehmend ist periostales Osteophytengewebe wie bei Sr-Dogge I in mächtiger Ausbildung vorhanden; es ist aber nicht wie dort unverkalkt, sondern zeigt fleckweise eine geringe Anverkalkung. An solchen Stellen sind innerhalb des Osteophytengewebes Osteoklasten in mäßigen Mengen vorhanden.

Auch an der Skapula ist die Corticalis, besonders an der basalen Seite, sehr kompakt und enthält fast gar kein osteoides Gewebe. An den lockereren Stellen sind reichlichere Mengen, aber auch nur in Gestalt schmaler osteoider Säume vorhanden. Nur an den Kanten, speziell an der Crista scapulae finden sich reichlichere Mengen osteoiden Knochengewebes, die aber ebenfalls anverkalkt sind.

Sr-Dogge IV.

Die Veränderungen am Skelett der Sr-Dogge IV, die bei gewöhnlicher gemischter Kost unter Zugabe von Kalk und Strontium gefüttert worden war, sind noch geringer als bei der Sr-Dogge III, die bei gemischter Kost ohne besondere Zugabe von Kalk mit Strontium gefüttert worden war.

Störungen an den Wachstumsgrenzen, wie sie bei Sr-Dogge III beschrieben wurden, fehlen hier; nur am distalen Ende der Tibia ist eine Andeutung derselben und auch dort nur an einer Stelle vorhanden, an der auf einem kurzen Bezirk der Knorpel etwas in die Diaphyse hineinragt und die präparatorische Knorpelverkalkung etwas weiter als normal in den Knorpel hinaufreicht. Die Spangen provisorisch verkalkten Knorpels sind hier ganz nahe der Knorpelknochengrenze abgebrochen und mit nur geringem osteoidem Gewebe wieder verlötet, ohne daß eine Dislokation stattgefunden hätte. Am distalen Ende des Radius findet sich noch ein ganz leicht welliger Verlauf der Wachstumsgrenze und ein geringes Höhergreifen der Knorpelverkalkung. Die übrigen Wachstumsgrenzen, selbst an den Rippen, verhalten sich normal, doch ist vielleicht die Knorpelverkalkung etwas dürftiger als in der Norm und außerdem ist die Zone des wuchernden Knorpels etwas verbreitert.

Auch die Spongiosa der Diaphysenenden zeigt normale Dichte und Verkalkung; abnorme Mengen osteoiden Knochengewebes fehlen.

Nur in den Knochenkernen der Epiphysen ist stellenweise die präparatorische Knorpelverkalkung defekt; an diesen Stellen findet sich metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergehendes Knorpelgewebe, und zwar am reichlichsten, wenn auch viel geringer als an der entsprechenden Stelle bei Sr-Dogge III in der Epiphyse des distalen Ulnaendes.

Die Corticalis der Röhrenknochen zeigt ebenfalls fast normale Verhältnisse; sie ist kompakt und gut verkalkt, nur übersteigen die osteoiden Säume bezüglich ihrer Flächenausdehnung noch etwas die Norm. Die Resorption geht in normaler Weise vor sich. Periostal ist auch hier an denselben Stellen wie bei der Sr-Dogge III

Osteophytengewebe vorhanden, es ist aber noch niedriger und dürftiger als dort und fast völlig verkalkt. Manchmal ist das Osteophytengewebe nur direkt subperiostal verkalkt, so daß osteoides Osteophytengewebe von verkalktem eingeschlossen erscheint. Es ist erwähnenswert, daß an diesen Stellen, wie auch an anderen Stellen des dürftigen anverkalkten Osteophytengewebes Osteoklasten vielfach in nicht unbeträchtlichen Mengen vorhanden sind.

Am Schädeldach, an dem bei Sr-Dogge III die periostale Knochengewebswucherung stellenweise noch eine ganz gewaltige Ausdehnung erreichte, fehlt eine solche bei der Sr-Dogge IV vollkommen, desgleichen am Trochanter major und der Tuberositas tibiae.

Die Diaphysen der Röhrenknochen enthalten Lymphoidmark mit reichlicher Fettinfiltration.

Kalkarmer Hund.

Das Skelett des allein kalkarm ohne Calcium- bzw. Strontiumphosphatzugabe gefütterten Tieres zeigt verhältnismäßig nur geringe Abweichungen von der Norm. Die Intermediärknorpel sind nicht verbreitert. Störungen an den Wachstumsgrenzen sind nicht vorhanden. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist überall lückenlos, wenn auch dürftiger als in der Norm. Die Spongiosa der Diaphysenenden und besonders des Knochengewebes der Epiphysenknochenkerne ist lockerer und dürftiger als normal.

Ebenso ist die Corticalis weniger kompakt und besonders markwärts aufgelockert. Osteoides Knochengewebe ist nur in Gestalt osteoider Säume vorhanden, die bezüglich ihrer Flächenausdehnung, aber nicht bezüglich ihrer Breitenausdehnung das physiologische Maß überschreiten. Abnorme Mengen von Osteoklasten sind nicht nachzuweisen.

Kalkhund.

An dem Skelett des kalkarm unter Zugabe von Calciumphosphat gefütterten Tieres sind irgendwelche krankhaften Veränderungen nicht nachzuweisen.

Zusammenfassend ist über die Skelettveränderungen der einzelnen Tiere folgendes zu sagen.

Bei der unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm gefütterten Sr-Dogge I des 1. Versuches handelt es sich um eine hochgradige Sklerose des Skeletts, die besonders in der Spongiosa aller Röhrenknochen hervortritt.

Während normalerweise im wachsenden Knochen die Spongiosa, sobald sie eine gewisse Ausdehnung erreicht hat, vom zentralen Markraum aus immer wieder resorbiert wird, ist hier die Resorption der während der Dauer des Versuches durch enchondrales Wachstum neugebildeten Spongiosa fast ganz unterblieben. Infolge dieser fast aufgehobenen Resorption der Spongiosa ist während der Versuchsdauer die beim normalen Längenwachstum unter Resorption der Spongiosa allmählich fortschreitende Umwandlung des jeweilig anstoßenden Teiles der Metaphyse in eigentliche Diaphyse unterblieben; der Schaftteil der Röhrenknochen hat nicht an Länge zugenommen, dagegen zeigen die spongiosahaltigen Diaphysenenden eine größere Ausdehnung als in der Norm.

Neben der Verminderung der Resorption ist es innerhalb der Spongiosa zu einer ganz enorm gesteigerten Apposition von Knochengewebe gekommen, das größtenteils unverkalkt geblieben ist. Die Sklerose der Spongiosa ist nicht in allen Teilen derselben gleichmäßig stark ausgebildet, sondern zeigt in einzelnen, der Wachstumsgrenze parallelen Schichten einen verschiedenen Grad von Dichtigkeit. Ein Blick auf die Tabelle III, in der die dem Tiere an den einzelnen Versuchstagen verfütterten Strontiumdosen angegeben sind, lehrt, daß der Grad der Spongiosasklerose ganz auffallend der Höhe der jeweilig verfütterten Strontiumdosen entspricht. Am stärksten ist die Sklerose in den ältesten Teilen der Spongiosa, die in der ersten Versuchszeit gebildet worden sind, als das Tier noch höhere Strontiumdosen erhielt. Sehr bemerkenswert ist, daß mitten in der Spongiosa aller Röhrenknochen plötzlich die Sklerose aufhört. An die dichte osteoidsklerotische Spongiosa schließt sich eine schmale, locker gebaute Spongiosazone an, deren Spongiosabalken überwiegend verkalkt, aber sehr dürftig erscheinen. Diese schmale, abnorm lockere Spongiosazone entspricht derjenigen Versuchsperiode, in der wegen des schweren Krankheitszustandes das Strontium für einige Tage ausgesetzt und das Tier allein kalkarm gefüttert worden war. Die übrige jüngere und jüngste Spongiosa bis zur Wachstumsgrenze ist weniger sklerotisch. Die Sklerose nimmt von der Wachstumsgrenze ab an Stärke zu und geht dann allmählich in die erwähnte schmale lockere, nicht osteoidsklerotische Zone über.

Abgesehen von der Höhe der Strontiumdosen, die zur Zeit des Entstehens der betreffenden Spongiosaabschnitte verfüttert worden waren, besteht selbstverständlich auch eine gewisse Abhängigkeit des Grades der Sklerose von dem Alter der betreffenden Spongiosateile. In den allerjüngsten Teilen der Spongiosa, wo die Apposition von Knochengewebe erst beginnt, ist die Sklerose am geringsten und nimmt in weiterer Entfernung von der Wachstumsgrenze, entsprechend dem höheren Alter der Spongiosa immer mehr zu. Am stärksten ist sie in den ältesten Teilen der Spongiosa ausgebildet, wo sie einen derartig hohen Grad erreicht, daß die Markräume fast völlig verdrängt sind, und es zu einem fast völligen Abschluß der Spongiosa gegen den Markraum der Diaphyse gekommen ist.

Während beim normalen Wachstum der Röhrenknochen die ältesten Teile der Spongiosa immer wieder resorbiert werden, haben wir hier eine völlige Umkehr des normalen Verhaltens. Gerade in den ältesten Teilen der Spongiosa finden wir eine außerordentlich lebhafte Knochengewebsneubildung, die bis zum Schluß des Versuches angehalten zu haben scheint. Wir finden nämlich an diesen Stellen ein sehr dichtes mehrschichtiges Osteoblastenlager, in dem junges osteoides Knochengewebe noch in der Entstehung begriffen ist.

Was das Verhältnis des kalkhaltigen und des unverkalkten Knochengewebes innerhalb der Spongiosa betrifft, so überwiegt, je dichter die Sklerose ist, um so mehr das unverkalkte Knochengewebe; in den weniger dichten Stellen tritt das osteoide Knochengewebe etwas mehr zurück und in der schmalen porotischen Zone, die der Periode der allein kalkarmen Fütterung entspricht, sind nur relativ geringe osteoide Säume vorhanden. An den am stärksten sklerotischen Teilen besteht der verkalkte Anteil der Spongiosa fast nur aus Einschlüssen eines Gitterwerkes von provisorisch verkalktem Knorpel; an den weniger dichten Abschnitten der Spongiosa, bei denen der unverkalkte Anteil etwas mehr zurücktritt, enthalten die osteoiden Spongiosabalken Einschlüsse von Spangen fertigen, verkalkten Knochengewebes.

Die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels ist bei allen Röhrenknochen stark verbreitert, an den Knorpelknochengrenzen selbst fehlen aber, abgesehen vom distalen Ende der Ulna nennenswerte Unregelmäßigkeiten vollkommen. Die Knorpelknochengrenze zeigt überall einen gradlinigen Verlauf. Die Knorpelverkalkung ist zwar sehr dürftig, aber fast überall lückenlos, nur am distalen Ende der Ulna ist es zu einem völligen Ausfall der Knorpelverkalkung und rachitisähnlichen Veränderungen an der Wachstumsgrenze gekommen. Auch während der ganzen Versuchsdauer scheint, so weit sich das aus der regelmäßigen Anordnung der ganzen Spongiosa und den Einschlüssen von Spangen provisorisch verkalkten und zum Teil verknöcherten Knorpels schließen läßt, eine nennenswerte Unregelmäßigkeit an den Ossificationsgrenzen nicht bestanden zu haben; unverkalktes Knorpelgewebe fehlt innerhalb der Spongiosa fast vollkommen.

Im Gegensatz zu den Knorpelknochengrenzen an den Diaphysenenden ist an den Wachstumsgrenzen in der Peripherie der Epiphysenknochenkerne die Knorpelverkalkung außerordentlich dürftig und fehlt größtenteils ganz. Die jüngste Spongiosa besteht ähnlich wie bei Rachitis aus metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergehenden Knorpelbalken; die ältere Spongiosa verhält sich genau so wie die entsprechenden Abschnitte der Spongiosa der Diaphysenenden; auch in den Epiphysenknochenkernen ist die Sklerose am stärksten in den ältesten Teilen der Spongiosa gegen den Markraum zu entwickelt. Der Markraum der Epiphysen ist abnorm eng, weil wie in den Diaphysenenden der Röhrenknochen die Resorption der Spongiosa fast völlig unterblieben ist.

Auch in der Corticalis der Röhrenknochen finden wir wieder eine Herabsetzung der Resorption und vor allem eine Steigerung der Apposition.

An allen Extremitätenknochen stellt der den Markraum umschließende, gut verkalkte, kompakte Corticalisteil die alte zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene Corticalis dar. Der alten verkalkten Corticalis ist

periostwärts ein breites, dichtes Osteophytengewebe aufgelagert, das an den mechanisch besonders beanspruchten Stellen eine ganz außerordentliche Breite erreicht. Es ist das der während der Versuchsdauer neugebildete Corticalisteil, dessen Knochengewebe fast völlig unverkalkt geblieben ist; meist hebt er sich in ziemlich scharfer Grenzlinie von dem alten verkalkten Corticalisteil ab.

Die Resorption des alten verkalkten Corticalisteiles vom Markraum der Diaphyse aus, ist nicht ganz aufgehoben, doch ist sie viel geringer als in der Norm und abgesehen von den noch ganz kompakten, gut verkalkten Teilen ist markwärts statt der Resorptionserscheinungen eine lebhafte Apposition im Gange in Gestalt osteoider, mit Osteoblasten besetzter Säume oder Knochenbälkchen. Auch innerhalb der alten Corticalis selbst hat noch ein Umbau von Knochengewebe stattgefunden, doch ist alles hierbei neugebildete Knochengewebe unverkalkt geblieben.

Der alte verkalkte Corticalisanteil läßt sich nur bis an die Grenze der Metaphysen verfolgen. Das spongiosahaltige während der Versuchsdauer neugebildete Diaphysenende zeigt eine fast völlig unverkalkt gebliebene Corticalis, soweit sich eine solche an den osteoidsklerotischen Stellen der Spongiosa überhaupt noch abgrenzen läßt.

Wir haben also bei der Sr-Dogge I eine ganz abnorme Sklerose des Skeletts. Die Gesamtmenge des Knochengewebes ist gegenüber der Norm sehr stark vermehrt, und zwar weil erstens während der ganzen Dauer des Versuches die Resorption sehr stark gehemmt war und weil zweitens die Apposition enorm gesteigert war. Das während der Versuchsdauer durch Apposition neu gebildete Knochengewebe ist größtenteils unverkalkt geblieben.

Die Skelettveränderungen bei der ebenfalls unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm ernährten Sr-Dogge II weichen trotz der gleichen Versuchsanordnung in einer Reihe von Punkten von denen der Sr-Dogge I ab.

Beiden Tieren gemeinsam ist das Vorhandensein von ganz abnormen Mengen osteoiden Knochengewebes, dagegen tritt die Sklerose wenigstens in der Spongiosa der Röhrenknochen gegenüber der Sr-Dogge I sehr stark zurück. Fast an allen Wachstumsgrenzen ist im Gegensatz zu Sr-Dogge I die Zone des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels gegenüber der Norm nur sehr wenig verbreitert. Ebenso ist im Gegensatz zu Sr-Dogge I die präparatorische Knorpelverkalkung an den meisten Wachstumsgrenzen sehr dürftig und lückenhaft, wenn auch stärkere rachitisähnliche Unregelmäßigkeiten fehlen.

Was die Spongiosa betrifft, so ist nur an denjenigen Wachstumsgrenzen, an denen die präparatorische Knorpelverkalkung sehr dürftig oder stellenweise lückenhaft ist, eine reichlichere Apposition osteoiden Knochengewebes vorhanden und auch dort nur in den jüngeren und jüngsten

Teilen der Spongiosa. Es sind das die Zonen, die auch makroskopisch schon als osteoidsklerotische Strontiumschichten imponierten. In den älteren Teilen der Spongiosa und in denjenigen Diaphysenenden, an deren Wachstumsgrenzen die präparatorische Knorpelverkalkung besser ausgebildet war, tritt das osteoide Gewebe meist gegenüber dem verkalkten Anteil stark zurück. Die Spongiosa ist überwiegend verkalkt, aber besonders in ihren älteren Teilen sehr locker und an einigen Diaphysenenden geradezu abnorm dürftig. Außerdem reicht an den meisten Röhrenknochen die Spongiosa weniger weit als normal in die Diaphyse hinein.

In den Knochenkernen der Epiphysen ist die Knorpelverkalkung im allgemeinen etwas besser ausgebildet, als bei der Sr-Dogge I. Die Knochengewebsmenge ist sehr viel geringer als bei Sr-Dogge I und gleichzeitig besser verkalkt. In einigen Epiphysenknochenkernen ist die Spongiosa sogar abnorm dürftig, aber überwiegend gut verkalkt. Osteoides Knochengewebe oder unverkalktes, metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergehendes Knorpelgewebe ist nur in denjenigen Epiphysenknochenkernen vorhanden, in denen die Knorpelverkalkung lückenhafter ist, doch kommt es auch an diesen Stellen nicht zur Ausbildung derartig breiter osteoidsklerotischer Zonen, wie bei Sr-Dogge I.

Es gilt sowohl für die Spongiosa der Diaphysenenden als auch der Epiphysenknochenkerne, daß das Knochengewebe bezüglich seiner Menge um so geringer und sogar abnorm gering ist, je besser es verkalkt ist. Innerhalb der besser verkalkten Anteile der Spongiosa ist die Resorption keineswegs vermindert, sondern z. T. sogar gesteigert, und auf der anderen Seite erreicht in den mangelhaft verkalkten Teilen der Spongiosa, deren Knochengewebe an Menge zum Teil die Norm noch übertrifft, die Apposition von Knochengewebe bei weitem nicht denselben Grad, wie bei Sr-Dogge I.

Die Corticalis der Röhrenknochen zeigt grob makroskopisch ein ganz ähnliches Verhalten wie bei der Sr-Dogge I. Auch hier ist markwärts ein gut verkalkter Corticalisteil vorhanden, der als Rest der alten zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen Corticalis anzusprechen ist. Periostwärts sitzt diesem verkalten Corticalisteil ein breites, größtenteils unverkalktes Osteophytengewebe auf, das an mechanisch besonders beanspruchten Stellen eine ganz gewaltige Ausdehnung erreicht. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß der alte, verkalkte Corticalisteil stärker rarefiziert ist als bei der Sr-Dogge I und zum Teil porotisch erscheint. Innerhalb desselben sieht man vermehrte Resorptionserscheinungen in Form von größeren, mit Osteoklasten besetzten Resorptionsräumen. Doch finden sich neben diesen Resorptionserscheinungen innerhalb der alten Corticalis außerordentlich lebhafte Appositionsvorgänge; die Resorptionsräume werden sekundär durch dichte

Massen osteoiden Knochengewebes wieder ausgefüllt, dessen junge Knochenbälkchen dichten Osteoblastenbesatz zeigen. Diese Neubildung von jungem, osteoidem Knochengewebe findet nicht nur innerhalb des verkalkten, durch gesteigerte Resorption porotischen Corticalisteils statt, sondern auch markwärts ist osteoides Gewebe in Gestalt von Säumen oder mehr oder weniger großen Massen osteoiden Knochengewebes vorhanden.

Das periostale, der alten Corticalis aufsitzende, während der Dauer des Versuches neugebildete Knochengewebe erreicht eine ähnliche Breite wie bei Sr-Dogge I, die einzelnen Bälkchen des Knochengewebes sind aber meist dürftiger als bei dieser. Nach den Diaphysenenden zu wird die Corticalis schmaler; sie ist dort lockerer gebaut und, abgesehen von dem distalen Ende der Ulna und den Enden der knöchernen Rippen, überwiegend verkalkt.

In der Corticalis der Sr-Dogge II finden wir also die alte, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene Corticalis infolge einer abnorm gesteigerten Resorption abnorm stark rarefiziert, doch ist neben der gesteigerten Resorption innerhalb der alten verkalkten Corticalis und markwärts von derselben eine abnorm starke Apposition vorhanden. Periostwärts ist die Apposition in ähnlicher Weise gesteigert wie bei Sr-Dogge I, doch ist das Osteophytengewebe meist weniger dicht als bei dieser.

Von ganz besonderem Interesse ist der Umstand, daß wir bei Sr-Dogge II statt der Sklerose der Spongiosa eine Sklerose der Markhöhlen der Röhrenknochen finden, die bei Sr-Dogge I fehlte. Trotzdem bei der Sr-Dogge II außer am Oberschenkel Frakturen oder Infraktionen an anderen Röhrenknochen weder makroskopisch noch mikroskopisch nachzuweisen gewesen waren, ist bei diesem Tier die Markhöhle in den Diaphysen fast aller Röhrenknochen größtenteils durch ein Netzwerk von osteoidem Knochengewebe ausgefüllt, das bis nahe an die Spongiosa der Diaphysenenden heranreicht.

Im Skelett der Sr-Dogge II fehlt im Vergleich zu Sr-Dogge I eine Verlangsamung der Resorption. In verschiedenen Teilen des Skeletts (alte verkalkte Corticalis, Spongiosa der Diaphysenenden und Epiphysenknochenkerne) finden wir im Gegenteil Erscheinungen einer gesteigerten Resorption. Dagegen tritt die Vermehrung der Apposition sehr deutlich hervor, wenn sie auch im Vergleich zu Sr-Dogge I nicht so stark ausgebildet ist. Besonders lebhaft ist sie innerhalb der zum Teil rarefizierten und porotischen alten verkalkten Corticalis und markwärts von derselben; das periostwärts neugebildete Knochengewebe erreicht zwar eine ähnliche Ausdehnung wie bei Sr-Dogge I, ist aber meist weniger dicht als dort, und endlich innerhalb der Spongiosa der Röhrenknochen und der Epiphysenknochenkerne tritt die Appo-

sition sehr stark zurück oder fehlt sogar ganz; dafür findet sich eine ganz auffallende Sklerose der Markhöhlen der Röhrenknochen. Ebenso wie bei Sr-Dogge I ist das während der Versuchsdauer durch Apposition neu gebildete Knochengewebe größtenteils unverkalkt geblieben.

Bei der Sr-Dogge III, die bei gewöhnlicher, nicht kalkarmer Kost mit Strontiumphosphat gefüttert worden war, sind die Abweichungen von der Norm nur gering. Im Gegensatz zu den beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II ist osteoides Knochengewebe nur in minimalen Mengen vorhanden.

An allen Wachstumsgrenzen ist die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels stärker verbreitert als bei Sr-Dogge II, ohne daß aber derselbe hohe Grad wie bei Sr-Dogge I erreicht wird.

Bei einigen Knochen, speziell an der Ulna und den mittleren Rippen, sind an der Knorpelknochengrenze und in der jüngsten Spongiosa Störungen vorhanden, die nicht sehr erheblicher Art sind, aber deshalb ein besonderes Interesse beanspruchen, weil sie weniger den rachitischen Veränderungen an der Wachstumsgrenze zu vergleichen sind wie bei Sr-Dogge I und II, als vielmehr der Osteochronditis luetica, mit der ich sie aber durchaus nicht identifizieren möchte.

Bei der hier vorliegenden Störung an der Wachstumsgrenze steht nicht wie bei Rachitis die mangelhafte Knorpelverkalkung im Vordergrunde; die Knorpelverkalkung ist zwar an vereinzelten Stellen dürftiger als normal, im übrigen aber überwiegend kräftig, zum Teil sogar abnorm breit und greift, wie bei der Lues hereditaria, in etwas unregelmäßiger Weise höher als normal in den Knorpel hinauf, doch ist die Verkalkung innerhalb der einzelnen Spangen von Knorpelgrundsubstanz vielfach in ihrer Kontinuität unterbrochen. Im Gegensatz zur Rachitis, bei der meist sehr reichliche Mengen von unverkalktem Knorpel- oder Knochengewebe vorhanden sind, fehlt es hier infolge mangelnder Apposition von Knochengewebe, ähnlich wie bei der Lues hereditaria, an organischer, verkalkungsfähiger Grundsubstanz, so daß es ähnlich wie bei dieser zu einem Einbrechen und zu einer Zertrümmerung der jüngsten Spongiosa kommt. Die ganze Störung ist auf die jüngste Spongiosa beschränkt, die übrige Spongiosa verhält sich annähernd normal und ist gut verkalkt, doch übertreffen die osteoiden Säume bezüglich ihrer Flächenausdehnung überall etwas die Norm. Außerdem ist die Spongiosa etwas dichter als normal und reicht etwas weiter als normal in die Diaphyse hinein.

Es ist also in der Spongiosa eine, wenn auch geringe Sklerose vorhanden, die auf eine Verminderung der Resorption und auf eine Steigerung der Apposition zurückzuführen ist.

Osteoidsklerotische Spongiosazonen im Sinne der bei Sr-Dogge I

beschriebenen sind hier nicht vorhanden, vielmehr ist die ganze Spongiosa bis auf geringe osteoide Säume gut verkalkt. Soweit makroskopisch sklerotische Spongiosaschichten an den Diaphysenenden vorhanden zu sein schienen, beruhen sie teils auf einer abnorm dichten und breiten Schicht des provisorisch verkalkten Knorpels, teils auf dem osteoiden Knochengewebe, das die zertrümmerten Spangen von Knorpelgrundsubstanz verlötet, und nur an einigen Wachstumsgrenzen auf dem Vorhandensein einer an osteoider Apposition etwas reicheren Spongiosa.

Die Knochenkerne der Epiphysen zeigen ebenfalls eine geringe Sklerose. Der Markraum der Epiphysenknochenkerne ist etwas enger und das Knochengewebe etwas dichter als der Norm entspricht. Osteoides Knochengewebe ist nur in geringen Mengen vorhanden. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist in einigen Epiphysenknochenkernen und auch bei diesen nur stellenweise lückenhaft. Nur an diesen Stellen sind noch etwas reichlichere Mengen osteoiden Knochengewebes vorhanden.

In der Corticalis ist die Verminderung der Resorption und die Steigerung der Apposition besonders an den Rippen deutlich, bei denen die alte, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene verkalkte Corticalis noch ziemlich unverändert bestehen geblieben ist und sogar zum Teil abnorm kompakt erscheint, während ihr periostwärts ein größtenteils unverkalktes Osteophytengewebe aufgelagert ist. An den Extremitätenknochen ist die Corticalis, besonders in ihren schmalen Teilen, sehr kompakt und gut verkalkt. Osteoides Knochengewebe fehlt meist ganz. In den breiteren Teilen ist die Corticalis markwärts etwas aufgelockert; dort ist etwas mehr osteoides Knochengewebe vorhanden, als der Norm entsprechen würde, aber nur in Gestalt schmaler Säume, die nur bezüglich ihrer Flächenausdehnung das physiologische Maß übertreffen. Außerdem ist an den breiteren Stellen der Corticalis periostwärts ein meist nur dürftig entwickeltes, aber zum Teil anverkalktes Osteophytengewebe vorhanden, das nur an vereinzelten Stellen, die mechanisch besonders stark in Anspruch genommen sind, eine größere Ausdehnung erreicht.

Im Skelett der Sr-Dogge III ist also noch ein schwacher Grad von Sklerose nachzuweisen, die auf eine geringe Vermehrung der Apposition und eine geringe Herabsetzung der Resorption zurückzuführen ist. Das Knochengewebe ist überwiegend gut verkalkt.

Bei der Sr-Dogge IV, die ebenso wie die Sr-Dogge III, nur noch unter besonderer Zugabe von Kalk gefüttert worden war, verhält sich das Skelett fast völlig normal.

Sowohl in der Spongiosa als auch in der Corticalis ist osteoides Gewebe nur in normalen Mengen vorhanden. Die Corticalis ist normal

breit und kompakt, ebenso ist die Spongiosa von normaler Dichte und Ausdehnung. Die einzigen Abweichungen gegenüber der Norm bestehen darin, daß an den mechanisch besonders beanspruchten Stellen der Corticalis periostal ein niedriges, dürftiges, überwiegend verkalktes Osteophytengewebe aufsitzt, und daß in einigen Epiphysenknochenkernen an vereinzelten Stellen, an denen die präparatorische Knochenverkalkung etwas defekt ist, sich osteoides Gewebe, aber meist in nur sehr geringer Menge, findet. Die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels ist von ungefähr normaler Breite; an der Wachstumsgrenze selbst sind Störungen, wie sie bei der Sr-Dogge III geschildert wurden, nur an einigen Knorpelknochengrenzen andeutungsweise vorhanden.

Erscheinungen einer verminderten Resorption und einer gesteigerten Apposition sind hier nicht mehr deutlich nachzuweisen.

Was die Kontrolltiere betrifft, so zeigt der unter Calciumphosphatzugabe kalkarm gefütterte Hund des I. Versuches ein ganz normales Verhalten.

Bei dem ohne jede sonstige Zugabe allein kalkarm ernährten Tiere des I. Versuches ist eine Porose nur geringen Grades vorhanden, die besonders in der Spongiosa der Röhrenknochen und der Epiphysenknochenkerne hervortritt. In der Corticalis ist meist nur markwärts eine stärkere Auflockerung vorhanden. Die osteoiden Säume übersteigen nur bezüglich ihrer Flächenausdehnung etwas die Norm. Eine Verbreiterung der Knorpelwucherungsschicht, oder Unregelmäßigkeiten an der Wachstumsgrenze selbst fehlen.

Vergleichen wir die bei den einzelnen Versuchstieren erhaltenen Resultate, so ergibt sich folgendes.

Zunächst die Kontrolltiere.

Bei dem kalkarm unter Calciumphosphatzugabe ernährten Tier des I. Versuches (Kalkhund) verhielt sich das Skelett völlig normal, es müssen also die neben der kalkarmen Kost mit dem Calciumphosphat zugeführten Mengen von Kalk ausreichend gewesen sein, den Kalkbedarf des Tieres vollständig zu decken.

Das Skelett der ohne irgendwelche Zugabe allein kalkarm gefütterten Dogge des I. Versuches (kalkarmer Hund) zeigte auffallenderweise nur geringe Abweichungen von der Norm.

Klinisch hatten die Ausfallserscheinungen schon ziemlich früh eingesetzt, hatten dann aber während der ganzen Versuchsdauer nicht erheblich an Intensität zugenommen, so daß der Versuch schließlich nach 97 Tagen abgebrochen wurde.

Pathologisch-anatomisch konnte bei dem Tier zwar eine Osteoporose nachgewiesen werden, doch erreicht sie bei weitem nicht denselben hohen Grad, wie sie nach den übereinstimmenden Untersuchungen anderer Autoren nach kalkarmer Fütterung regelmäßig auftritt.

Auch chemisch[1]) konnte bei dem kalkarmen Hund eine, wenn auch nicht sehr erhebliche Verarmung des Skeletts an Kalksalzen nachgewiesen werden.

Die geringe Ausbildung der Osteoporose bei dem allein kalkarm gefütterten Tier beruht darauf, daß es, wie sich nachträglich herausstellte, Gelegenheit gehabt hat, sich unerlaubterweise noch etwas Kalk zu verschaffen.

Der Ausfall dieses Kontrolltieres ist für unseren Versuch insofern von nicht sehr erheblicher Bedeutung, als wir gerade über die infolge kalkarmer Nahrung am Skelett wachsender Tiere auftretenden Skelettveränderungen sehr gut unterrichtet sind.

Wie besonders aus den Untersuchungen von Voit[2]), Korsakov[3]), Miwa und Stoeltzner[4]), Götting[5]), Dibbelt[6]), Schmorl[7]) und neuerdings auch von Oehme[8]) hervorgeht, tritt, wenn man junge, schnell wachsende Tiere kalkarm füttert, eine Knochenerkrankung auf, die klinisch und grob anatomisch eine große Ähnlichkeit mit der menschlichen Rachitis zeigt.

Die genauere pathologisch-anatomische Untersuchung lehrt aber, wie zuerst von Stoeltzner hervorgehoben wurde, daß im Vordergrunde des Krankheitsbildes eine hochgradige Osteoporose steht.

Bei unzureichender Kalkzufuhr wird nicht Knochengewebe, das wegen des Kalkmangels unverkalkt bleiben müßte, in denselben Mengen gebildet wie bei kalkreicher Nahrung, sondern es tritt eine weit-

[1]) Helene Stoeltzner, Über den Einfluß von Strontiumverfütterung auf die chemische Zusammensetzung des wachsenden Knochens. Biochem. Zeitschr. **12**. 1908.

[2]) E. Voit, Über die Bedeutung des Kalkes für den tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **16**. 1880.

[3]) N. Korsakov, Sur la reproduction artificielle du rachitisme chez quelques animaux. Intern. Zool. Kongreß, Moskau 1892.

[4]) Miwa und W. Stoeltzner, Über die bei jungen Hunden durch kalkarme Fütterung entstehende Knochenerkrankung. Ziegl. Beiträge z. Pathol. und pathol. Anat. **24**. 1898.

[5]) H. Götting, Über die bei jungen Tieren durch kalkarme Ernährung und Oxalsäurefütterung entstehenden Knochenveränderungen. Virchows Archiv **197**. 1909.

[6]) W. Dibbelt, Die Pathogenese der Rachitis, Abschn. II. Arbeiten a. d. pathol. Inst. zu Tübingen **7**. 1909.

[7]) G. Schmorl, Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4**. 1909.

[8]) K. Oehme, Über den Einfluß von Strontiumphosphat auf das Knochenwachstum bei kalkarmer Kost. Ziegl. Beitr. **49**. 1910.

gehende Anpassung des Knochenwachstums an die zu geringe Kalkzufuhr ein, derart, daß bei ungenügender Kalkzufuhr ein immer lockererer Knochen gebildet wird, dessen Knochengewebe an Menge gegenüber der Norm so stark vermindert ist, daß es mit den geringen noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen noch verkalkt werden kann. An mechanisch besonders beanspruchten Stellen kann es zur Ausbildung von periostalem Osteophytengewebe kommen; außerdem treten infolge des Kalkmangels Defekte in der Knorpelverkalkung und rachitisähnliche Störungen an den enchondralen Wachstumsgrenzen auf. Endlich kann es, wenn die Osteoporose einen sehr hohen Grad erreicht, auch zu Infraktionen oder Frakturen kommen. Es fehlt aber das Hauptkennzeichen der menschlichen Rachitis, nämlich die abnormen Mengen osteoiden Knochengewebes, so daß die infolge kalkarmer Fütterung auftretende Knochenerkrankung mit der menschlichen Rachitis nicht identifiziert werden darf.

Charakterisiert ist diese Knochenerkrankung vielmehr in erster Linie durch die hochgradige Osteoporose. Wegen der verschiedenen rachitisähnlichen Veränderungen, die aber nur eine sekundäre Rolle spielen, bezeichnet man die durch Kalkmangel in der Nahrung hervorgerufene Knochenerkrankung mit Stoeltzner am besten als pseudorachitische Osteoporose.

Bereits Korsakov hatte gelegentlich seiner Fütterungsversuche mit kalkarmer Nahrung darauf aufmerksam gemacht, daß der Grad der Kompaktheit der Knochen abhängig ist von der Menge des mit der Nahrung zugeführten Kalkes. Erst von Stoeltzner wurde auf Grund eines Fütterungsversuches mit kalkarmer Nahrung die Theorie von der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf das jeweilige Kalkangebot in der Nahrung aufgestellt.

Das Zustandekommen dieser Anpassung des Knochenwachstums an den jeweiligen Kalkgehalt der Nahrung stellte sich Stoeltzner auf Grund seines Versuches folgendermaßen vor. Bei dem Stoeltznerschen Versuchstier waren trotz der hochgradigen Osteoporose stärkere Resorptionserscheinungen nicht mehr im Gange. Stoeltzner versuchte deshalb, die Porose und das Fehlen abnormer Mengen osteoiden Knochengewebes dadurch zu erklären, daß er annahm, daß bei Kalkmangel das osteogene Gewebe seine Tätigkeit einschränkt und nur so viel Knochengewebe neu bildet, als mit den geringen, noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen verkalkt werden kann; es sollte das Calcium einen spezifischen Wachstumsreiz auf das osteogene Gewebe ausüben und dementsprechend bei Kalkmangel weniger, bei kalkreicher Nahrung mehr Knochengewebe gebildet werden.

Hiernach würde dem Calcium außer der Fähigkeit den Knochen in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren, noch eine zweite Bedeutung

für das Knochenwachstum[1]) dadurch zukommen, daß es einen spezifischen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt, derart, daß immer nur dem jeweiligen Kalkangebot entsprechende Knochengewebsmengen gebildet werden.

Die nach Stoeltzner[2]) von Götting[2]) [Aron und Sebauer[3])], Dibbelt[2]), Schmorl[2]) und neuerdings auch von Oehme[2]) angestellten Versuche über den Einfluß der kalkarmen Nahrung auf das Skelett wachsender Tiere haben die Stoeltznersche Anschauung von der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf das jeweilige Kalkangebot insofern bestätigt, als jedesmal als Folge des zu geringen Kalkangebotes eine hochgradige Osteoporose auftrat, bei der abnorme Mengen osteoiden Knochengewebes nicht vorhanden waren. Götting spricht sogar bezüglich des Zustandekommens der Osteoporose bei kalkarmer Fütterung ähnlich wie Stoeltzner von einem Regulationsvorgang. Dagegen kommt nach den neueren Untersuchungen im Gegensatz zu der Stoeltznerschen Anschauung, nach der bei Kalkmangel das osteogene Gewebe seine Tätigkeit einschränken und weniger Knochengewebe bilden soll, die Anpassung an das geringere Kalkangebot, d. h. die Osteoporose, dadurch zustande, daß durch eine hochgradig gesteigerte lacunäre Arrosion altes verkalktes Knochengewebe abnorm stark eingeschmolzen wird, während gleichzeitig eine lebhafte Knochengewebsneubildung stattfindet. Es handet sich um eine überstürzte Resorption und lebhafte Apposition [Schmorl[4])] zu dem Zweck einen immer porotischeren Knochen zu schaffen, dessen geringere Knochengewebsmenge durch die geringen, mit der Nahrung noch zugeführten und durch die bei der vermehrten Resorption alten Knochengewebes frei werdenden Kalkmengen noch eben verkalkt werden kann. Bei dem Miwa-Stoeltznerschen Versuchstier war eine gesteigerte Resorption nicht mehr nachzuweisen, da es sich bereits im Stadium der Reparation befand.

Wenn wir uns auch das Zustandekommen der Osteoporose jetzt etwas anders vorstellen müssen, als dies Stoeltzner auf Grund seines Versuches tun mußte, so besteht die Stoeltznersche Anschauung von der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf das jeweilige Kalkangebot und die Theorie von der zweifachen Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum auch jetzt noch völlig zu Recht.

Wenden wir uns jetzt den eigentlichen Versuchstieren der vorliegen-

[1]) W. Stoeltzner, Die zweifache Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **122**. 1908.

[2]) l. c.

[3]) H. Aron u. R. Sebauer, Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. Biochem. Zeitschr. **12**. 1908.

[4]) l. c.

den Publikation, den 4 bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung mit Strontiumphosphat gefütterten Doggen zu.

Von diesen haben die aus dem gleichen Wurf stammenden Sr-Doggen II—IV des zweiten Versuches immer genau die gleichen Strontiumdosen erhalten (Tabelle V), die Sr-Dogge II bei kalkarmer Nahrung, die Sr-Dogge III bei gewöhnlicher gemischter Kost und die Sr-Dogge IV bei gewöhnlicher gemischter Kost und einer Extrazugabe von Calciumphosphat.

Die kalkarm gefütterte Sr-Dogge I des ersten Versuches hatte bei gleicher Dauer des Versuches etwas weniger, aber doch ungefähr dieselben Mengen Strontium erhalten, wie die 3 Sr-Doggen des II. Versuches (vgl. Tabelle III und V).

Die 4 Tiere sind also sehr gut vergleichbar, zumal die Sr-Dogge I des I. Versuches, wenn auch nicht aus dem gleichen Wurf, so doch von derselben Mutter stammte, wie die Sr-Doggen II—IV und zu Beginn des Versuches genau gleichaltrig war.

Wie soeben ausgeführt, wird bei Kalkmangel in der Nahrung nicht ein Knochen von normaler Kompaktheit gebildet, dessen Knochengewebe infolge des geringen Kalkangebotes unverkalkt bleiben müßte, sondern es kommt infolge der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf das jeweilige Kalkangebot zu der Bildung eines immer porotischeren Knochens, dessen Knochengewebe mit den geringen noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen immer noch verkalkt werden kann.

Wenn nun der in der Nahrung fehlende Kalk durch das ihm nächststehende Element, das Strontium, ersetzt wird, wie dies bei den beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II geschehen ist, so entsteht nicht eine Osteoporose, sondern im Gegenteil eine Osteosklerose.

Bei allein kalkarmer Nahrung fehlt eine Sklerose der Spongiosa. Die Spongiosaspangen sind dürftig, aber gut verkalkt; erst wenn es infolge hochgradigen Kalkmangels zu einem Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung kommt, treten an den Wachstumsgrenzen rachitisähnliche Veränderungen auf. Die Markgefäße dringen unregelmäßig in den unverkalkten Knorpel ein, der teilweise unverändert bestehen bleibt, teilweise metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergeht.

Bei der Sr-Dogge I ist es nicht wie bei allein kalkarmer Nahrung zur Ausbildung einer porotischen Spongiosa gekommen, sondern im Gegenteil zu einer hochgradigen Sklerose, und zwar erstens, weil infolge der starken Verlangsamung der Resorption fast die ganze, während des Versuches neugebildete Spongiosa stehen geblieben ist und weil zweitens innerhalb dieser mangelhaft resorbierten Spongiosa eine vermehrte Knochengewebsneubildung erfolgt ist. Infolge des Kalkmangels ist der verkalkte Anteil der Spongiosabalken nur gering und meist nur auf den zentralen Teil beschränkt.

Es kommt also bei der Substitution des Calciums in der Nahrung durch Strontium trotz des Kalkmangels zur Ausbildung einer Spongiosa, deren Knochengewebe an Menge gegenüber der porotischen Spongiosa bei allein kalkarmer Nahrung, ähnlich wie bei kalkreicher Nahrung und sogar weit darüber hinaus, vermehrt ist. Diese Vermehrung des Knochengewebes kann durch die Verlangsamung der Resorption allein nicht zustande kommen, es hat vielmehr außerdem eine derartige Knochengewebsneubildung stattgefunden, daß stellenweise die Markräume fast ganz verdrängt sind.

Am stärksten ist die Sklerose in den ältesten Teilen der Spongiosa ausgebildet, wo sie begonnen hat, am geringsten in der jüngsten Spongiosa, wo die Breite des apponierten Knochengewebes, entsprechend dem jüngeren Alter dieser Spongiosaabschnitte, noch nicht denselben Grad erreicht hat, wie in den älteren Teilen derselben.

Abgesehen von dem Alter der einzelnen Spongiosaabschnitte ist aber, wie bereits oben erwähnt, die Dichte der Spongiosa noch ganz evident abhängig von der Höhe der Strontiumdosen, die zur Zeit als die betreffenden Spongiosaabschnitte entstanden sind, verfüttert worden waren. Die Sklerose der Spongiosa nimmt nämlich nicht in ganz gleichmäßiger Weise von der Wachstumsgrenze ab an Dichte zu, sondern zeigt in parallel der Wachstumsgrenze verlaufenden Zonen einen verschiedenen Dichtigkeitsgrad, was sich dadurch erklärt, daß das Versuchstier in den einzelnen Versuchsperioden verschieden hohe Strontiumdosen erhalten hat. Der stärkste Grad der Sklerose entspricht den Versuchsperioden, in denen die höchsten Strontiumdosen gegeben worden waren, und umgekehrt; der kurzen Periode der allein kalkarmen Fütterung ohne Strontiumzugabe entspricht die schmale, lockere Spongiosazone.

Wenn es innerhalb der Spongiosa zu einer vermehrten Apposition von Knochengewebe kommt, die bezüglich des Grades ihrer Entwicklung direkt abhängig ist von der Höhe der verfütterten Strontiumdosis, so kann dies nicht anders gedeutet werden, als daß das Strontium einen formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt. Dieser formative Reiz des Strontiums ist direkt proportional der Höhe der verfütterten Strontiumdosis und hört sofort mit dem Aussetzen der Strontiumfütterung auf.

Durch mechanische Momente, von denen wohl hier nur die statischen in Frage kämen, kann die eigentümliche Schichtung und verschiedene Dichte der Spongiosa unmöglich erklärt werden.

Zu einem völligen Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung ist es trotz der kalkarmen Nahrung während der ganzen Versuchsdauer bei der Sr-Dogge I nicht gekommen, wohl deshalb nicht, weil das durch Apposition neugebildete Knochengewebe fast völlig unverkalkt geblieben

ist, und der noch zur Verfügung stehende Kalk, sowohl die geringen, mit der Nahrung noch zugeführten, als auch die bei der nicht ganz aufgehobenen Resorption des alten verkalkten Knochengewebes noch freiwerdenden Kalkmengen für die präparatorische Verkalkung des Knorpels verwendet worden ist. Infolgedessen ist die Knorpelverkalkung meist lückenlos, wenn sie auch fast überall gegenüber der Norm sehr dürftig ist. Zu einem völligen Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung ist es nur am distalen Ende der Ulna, und auch dort erst in der allerletzten Zeit des Versuches und außerdem zum Teil noch in den jüngsten Abschnitten der Epiphysenknochenkerne gekommen. An diesen Stellen hat sich ähnlich wie bei allein kalkarmer Nahrung infolge des Kalkmangels eine rachitisähnliche Störung an der Wachstumsgrenze entwickelt, die für die Strontiumsklerose der Spongiosa keineswegs charakteristisch ist.

Auch in der Corticalis ist es nicht wie bei allein kalkarmer Fütterung zu einer Osteoporose gekommen, sondern die Resorption der alten Corticalis ist im Gegenteil verlangsamt, wenn auch nicht aufgehoben. Dort, wo innerhalb der alten, verkalkten Corticalis noch ein lebhafterer Umbau stattgefunden hat, ist eine reichliche Knochengewebsneubildung erfolgt, so daß die alte Corticalis auch hier kompakt erscheint.

Periostal ist eine ganz abnorm starke Knochengewebswucherung vor sich gegangen, deren Knochengewebe größtenteils ganz unverkalkt geblieben ist. An denjenigen Stellen, an denen die Knochen durch den Zug der Muskeln, Sehnen oder Fascien, oder sonst mechanisch besonders beansprucht werden, erreicht diese periostale Knochenwucherung einen außerordentlich hohen Grad. Es ist dies leicht verständlich, da hier zu dem formativen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe noch der mechanische Reiz hinzukommt, der gleichfalls von großem Einfluß auf die Knochengewebsneubildung ist. Da das bei kalkarmer Nahrung unter dem Einfluß des Strontiums neugebildete Knochengewebe zum größten Teil unverkalkt bleibt, muß der mechanische Reiz um so stärker zur Geltung kommen, weil er ein weiches, weniger widerstandsfähiges Knochengewebe trifft. Bei allein kalkarmer Nahrung kann es an denselben Stellen der gleichfalls weniger widerstandsfähigen porotischen Knochen ebenfalls zu einer periostalen Osteophytenbildung kommen, doch erreicht sie bei weitem nicht denselben Grad, wie hier bei der Strontiumsklerose.

Daß es nicht wie bei allein kalkarmer Nahrung zu einer Verringerung der Knochengewebsmenge kommt, sondern daß trotz des Kalkmangels auch an den mechanisch nicht besonders beanspruchten Stellen bei Strontiumzugabe eine Corticalis gebildet wird, deren Knochengewebe an Menge die Norm meist noch übertrifft, kann nur auf die Wirkung des Strontiums, und zwar außer auf eine Verlangsamung der Resorption,

auf einen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe zurückgeführt werden.

Bei der Substitution des Calciums in der Nahrung durch Strontium wird also ein Knochengewebe gebildet, das gegenüber der Porose bei allein kalkarmer Nahrung in ähnlicher Weise wie bei kalkreicher Nahrung, und sogar darüber hinaus, vermehrt ist. Man kann deshalb, wie dies Stoeltzner[1]) auf Grund meiner Strontiumfütterungsversuche bereits ausgesprochen hat, sagen, daß das Strontium imstande ist, das Calcium in seiner einen Funktion, nämlich bezüglich seines Einflusses auf die Menge des zu produzierenden Knochengewebes, in gewisser Weise zu vertreten.

Fast das gesamte während der Versuchsdauer neu apponierte Knochengewebe ist weich, osteoid geblieben. Daß es nicht verkalken konnte, erklärt sich dadurch, daß erstens mit der Nahrung zu geringe Kalkmengen zugeführt wurden; außerdem ist der Organismus infolge der bei der Strontiumsklerose stark verlangsamten Resorption nicht imstande wie bei allein kalkarmer Fütterung, die eine abnorm gesteigerte Einschmelzung verkalkten Knochengewebes zur Folge hat, die zur Verkalkung des neugebildeten Knochengewebes notwendigen Kalkmengen seinem eigenen Skelett zu entnehmen. Und endlich erfährt die Kalkarmut der Nahrung noch dadurch eine Steigerung, daß durch die unter der Wirkung des Strontiums erfolgende enorme Vermehrung der Knochengewebsmenge ein relativer Kalkmangel bedingt wird.

Der Umstand, daß trotz der Substitution des fehlenden Kalkes durch Strontium so große Mengen von Knochengewebe osteoid geblieben sind, beweist jedenfalls, daß das Strontium sicher nur in sehr geringem Maße imstande ist, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren; diese zweite Funktion des Calciums kommt dem Strontium also nur in sehr unvollkommener Weise zu.

Auffallenderweise weicht trotz der gleichen Versuchsanordnung das Krankheitsbild, das die Knochen der Sr-Dogge II darbieten, in manchen Punkten von dem bei der Sr-Dogge I geschilderten ab. Die Unterschiede in den Skelettveränderungen beider Tiere werden verständlich, wenn wir berücksichtigen, daß für die Pathogenese derselben zwei Faktoren in Frage kommen, einmal die Kalkarmut der Nahrung und zweitens die Zufütterung des Strontiums.

Bei der Sr-Dogge I ist es trotz der Kalkarmut der Nahrung nicht zu einer Porose, sondern zu einer Sklerose gekommen, weil die Wirkung des Strontiums, bestehend in einer vermehrten Apposition und einer Verlangsamung der Resorption, den anderen Faktor, die eine Osteoporose bedingende Kalkarmut der Nahrung bei weitem übertraf. Bei der

[1]) l. c.

Sr-Dogge II dagegen ist dies nicht in demselben Maße der Fall gewesen: hier sind beide Faktoren nebeneinander zur Geltung gekommen, wir finden im Skelett der Sr-Dogge II als Folge der kalkarmen Fütterung Erscheinungen der Osteoporose und daneben als Folge der Strontiumfütterung Anzeichen einer Osteosklerose, die aber geringer ausgebildet ist als bei Sr-Dogge I.

Die Sr-Dogge I hatte nur in den ersten Tagen des Versuches Strontium in solchen Mengen erhalten, die ausreichend erschienen, den in der Nahrung fehlenden Kalk ungefähr zu ersetzen. Es stellten sich aber sofort derartig erhebliche Krankheitserscheinungen ein, daß eine längere Fortsetzung des Versuches in Frage gestellt wurde. Da bei allein kalkarmer Nahrung die Krankheitserscheinungen meist viel langsamer und nicht mit derselben Stärke einsetzen, mußte diese Überstürzung der Erkrankung auf die Zufütterung des Strontiums bezogen werden. Aus diesem Grunde waren für den Rest des Versuches geringere Strontiumdosen verfüttert worden. Wie nachträglich die Sektion ergab, war die Schwere des Krankheitsbildes tatsächlich auf die unter der Strontiumwirkung sich entwickelnde Sklerose, speziell auf die sehr schmerzhaften periostalen Wucherungen zu beziehen.

Im zweiten Versuche war nach den in dem ersten Versuche bei der Sr-Dogge I gemachten Erfahrungen bei der Sr-Dogge II gleich mit niedrigeren Strontiumdosen begonnen worden; erst allmählich wurde mit der Strontiumdosis gestiegen. Als dann aber erheblichere Krankheitserscheinungen auftraten, wurden diese, wie bei Sr-Dogge I, auf die durch das Strontium verursachte Sklerose bezogen und deshalb die Strontiumdosis wieder vermindert. Wie später die Sektion ergab, beruhten diese Krankheitserscheinungen sicher zum Teil auch auf der gleichzeitig bestehenden Osteoporose. Es ist wahrscheinlich, daß dieses Tier Strontium in den Mengen, die ausreichend gewesen wären, den in der Nahrung fehlenden Kalk vollständig zu ersetzen, auch vertragen haben würde. Es würde dann wohl zu demselben Grade der Sklerose gekommen sein, wie bei der Sr-Dogge I, bei den niederen Dosen.

Daß bei der Sr-Dogge II noch Anzeichen einer Osteoporose sich finden, während gleichzeitig die Sklerose geringer ist, als bei Sr-Dogge I, beruht offenbar darauf, daß bei der Sr-Dogge II, die bei gleicher Versuchsdauer Strontium fast in denselben Mengen erhalten hatte, wie Sr-Dogge I, das osteogene Gewebe auf dieselben Strontiumdosen weniger stark reagiert hat. Es scheint also das osteogene Gewebe gegenüber der Reizwirkung des Strontiums individuell verschieden stark empfindlich zu sein.

Infolge der geringeren Strontiumwirkung tritt in der Spongiosa der Röhrenknochen im Gegensatz zur Sr-Dogge I die Sklerose sehr stark zurück und ist nur an einigen Diaphysenenden deutlich ausgebildet, während andere ähnlich wie bei allein kalkarmer Nahrung porotisch sind.

Was die Corticalis betrifft, so fehlt innerhalb der alten, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen Corticalis die Verlangsamung der Resorption, die wir dort bei Sr-Dogge I als Folge der Strontiumwirkung auftreten sahen; es ist vielmehr als Folge der kalkarmen Nahrung stellenweise sogar zu einer vermehrten Einschmelzung der alten Corticalis, zu einer Osteoporose, gekommen. Aber gerade innerhalb der

durch gesteigerte lacunäre Arrosion geschaffenen Resorptionsräume ist sekundär eine äußerst lebhafte Neubildung von jungem osteoidem Knochengewebe erfolgt, das zum Teil in dichten Herden den durch vermehrte Einschmelzung von Knochengewebe entstandenen Verlust an verkalktem Knochengewebe wieder ergänzt. Auch markwärts findet um die dort stärker aufgelockerten Teile der alten Corticalis eine lebhafte Apposition statt.

Mechanische Momente, von denen hier wohl nur die statischen in Frage kommen können, haben diese Knochengewebsneubildung innerhalb der porotischen Corticalis sicher nicht hervorgerufen, da bei allein kalkarmer Nahrung, bei der ebenfalls eine Porose besteht, die statischen Verhältnisse also auch ganz ähnlich liegen werden, eine solche sekundäre Ausfüllung der abnormen Resorptionsräume unterbleibt. Diese kann vielmehr wieder nur auf einen formativen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe und zwar auf das Endost zurückgeführt werden. Gerade innerhalb der porotischen alten Corticalis, wo infolge der durch die kalkarme Nahrung bedingten gesteigerten Resorption die eine Komponente der Strontiumwirkung, die Verlangsamung der Resorption nicht zur Geltung kommt, tritt die zweite Komponente, die Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe, besonders klar und deutlich hervor.

Als Folge desselben formativen Reizes diesmal auf das Periost ist auch die starke periostale Knochengewebsneubildung aufzufassen, die aber infolge der geringeren Strontiumwirkung weniger dicht ist, als bei der Sr-Dogge I.

Im Gegensatz zu der Sr-Dogge I sind die Knochen von Sr-Dogge II infolge der teilweisen Porose der alten verkalkten Corticalis und der geringeren Dichte des Osteophytengewebes brüchig, so daß es am rechten Oberschenkel sogar zu einer Spontanfraktur gekommen ist, während bei der Sr-Dogge I infolge der geringen Resorption des alten Knochens und vor allem infolge der stärkeren Neubildung von kalklosem Knochengewebe die Knochen mehr biegsam als brüchig waren, so daß es, wenigstens an den Extremitätenknochen, wohl zu Verbiegungen, aber nicht zu Spontanfrakturen gekommen ist.

Abweichend von der Sr-Dogge I ist es bei diesem Tier in der Diaphyse der meisten Extremitätenknochen zu einer Ausfüllung der Markhöhle durch ein netzartiges weiches Knochengewebe gekommen. Als Callusgewebe kann diese Knochengewebswucherung nicht aufgefaßt werden, da außer am rechten Oberschenkel an allen übrigen Extremitätenknochen Frakturen und auch Infraktionen fehlten. Von anderen mechanischen Momenten kämen nur noch die statischen in Frage, die aber hier, wie schon gesagt, ganz ähnlich liegen müssen, wie bei der Osteoporose infolge allein kalkarmer Nahrung, bei der eine solche Knochen-

wucherung im Markraum der Röhrenknochen fehlt. Es kann sich hier wieder nur um einen formativen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe, und zwar auf das Knochenmark, speziell den bindegewebigen Anteil desselben, handeln.

Bei der Sr-Dogge II liegt also nicht eine prinzipiell andersartige Knochenerkrankung vor, sondern es handelt sich nur um eine geringere Strontiumwirkung, so daß der zweite für die Pathogenese der Strontiumsklerose in Frage kommende Faktor, die Kalkarmut der Nahrung, in einzelnen Teilen des Skeletts als Osteoporose noch zur Geltung kommt; wo im Skelett der Sr-Dogge II eine Strontiumwirkung zum Ausdruck kommt, macht sie sich in derselben Richtung geltend, wie bei Sr-Dogge I. Aus demselben Grunde wie bei dieser bleibt auch bei Sr-Dogge II das während der Versuchsdauer neugebildete Knochengewebe größtenteils unverkalkt.

Da nun bei kalkarmer Nahrung unter dem Einfluß der Strontiumzufütterung ein abnorm sklerotischer Knochen gebildet wird, bei dem die abnormen Mengen von Knochengewebe nur wegen der ungenügenden Kalkzufuhr unverkalkt bleiben, so war es von größtem Interesse und vor allem praktisch wichtig zu untersuchen, ob bei gleichzeitiger Zufuhr von Kalk ebenfalls eine Sklerose entsteht, deren Knochengewebe aber verkalkt ist. Zu diesem Zweck waren der Sr-Dogge III und der Sr-Dogge IV genau dieselben Mengen von Strontium verfüttert worden wie bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II, die auch fast dieselben gewesen sind wie bei Sr-Dogge I, aber nicht bei kalkarmer Nahrung, sondern bei gewöhnlicher gemischter Kost, bzw. bei derselben Kost und besonderer Zugabe von Kalk.

Es ergab sich nun, daß, je mehr Calcium im Verhältnis zum Strontium mit der Nahrung zugeführt wird, um so mehr auch die sklerosierende Wirkung des Strontiums zurücktritt.

Bei der Sr-Dogge III sind noch Anzeichen einer verminderten Resorption und einer vermehrten Apposition nachzuweisen. Die Verringerung der Resorption ist ersichtlich aus der etwas größeren Dichte und Ausdehnung der Spongiosa, zum Teil auch aus einer mangelhafteren Resorption der alten Corticalis. Die Vermehrung der Apposition ist erkennbar an der größeren Flächenausdehnung der physiologischen osteoiden Säume, sowohl innerhalb der Spongiosa als auch innerhalb der Corticalis, und der Vermehrung des periostalen Knochengewebes, das hier stellenweise wie z. B. am Schädeldach fast dieselbe Ausdehnung erreichen kann wie bei der Sr-Dogge I, im allgemeinen aber geringer ausgebildet ist.

Im Gegensatz zu Sr-Dogge I und II zeigt das Osteophytengewebe aber eine Anverkalkung, die beweist, daß das bei Strontiumfütterungen entstehende osteoide Knochengewebe kalkaufnahmefähig ist und bei

Sr-Dogge I und II nur wegen der zu geringen Kalkzufuhr unverkalkt geblieben ist. Das Skelett der Sr-Dogge IV, die dieselben Strontiumdosen, aber bei besonders kalkreicher Nahrung erhalten hatte, zeigt ein schon fast ganz normales Verhalten. Corticalis und Spongiosa sind von normaler Kompaktheit; zur Ausbildung von Osteophytengewebe ist es nur an vereinzelten Stellen gekommen, an denen es aber dürftig und größtenteils verkalkt ist. Das physiologische Maß übersteigende Mengen osteoiden Knochengewebes sind sowohl innerhalb der Corticalis als auch der Spongiosa kaum noch vorhanden.

Es gelingt also nicht, durch Strontiumfütterung bei gleichzeitiger Kalkzufuhr eine gleich starke Sklerose zu erzeugen wie durch Strontiumfütterung bei kalkarmer Nahrung, deren Knochengewebe aber verkalkt ist. Immerhin ist, wie die Sr-Dogge III zeigt, bei nicht abnorm kalkreicher Kost noch ein gewisser Grad von Sklerose entstanden, bei dem das Knochengewebe größtenteils verkalkt ist. Vielmehr tritt, je mehr Calcium im Verhältnis zum Strontium in der Nahrung vorhanden ist, um so mehr auch die sklerosierende Wirkung des Strontiums zurück. Es hängt dies wahrscheinlich folgendermaßen zusammen.

Bei der relativen Konstanz in der Konzentration der einzelnen Salze im Blut ist es sehr unwahrscheinlich, daß neben den normalen Mengen von Kalk noch erheblichere Mengen von Strontium resorbiert werden können. Eine Resorption von größeren Mengen Strontium erscheint nur auf Kosten des Calciums möglich. Die günstigsten Bedingungen für die Resorption von Strontium werden also gegeben sein bei kalkarmer Nahrung; in der Tat sehen wir, daß bei den kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II die sklerosierende Wirkung des Strontiums am stärksten hervortritt, doch bleibt hier infolge der mangelhaften Kalkzufuhr das neugebildete Knochengewebe unverkalkt. Bei gewöhnlichem Kalkgehalt der Nahrung (Sr-Dogge III) tritt die Strontiumwirkung schon sehr stark zurück, offenbar weil im Verhältnis zum Calcium weniger Strontium resorbiert worden ist. Die sklerosierende Wirkung des Strontiums kommt fast gar nicht mehr zur Geltung, wenn der Kalkgehalt der Nahrung ein abnorm hoher ist.

Daß bei der Sr-Dogge III trotz des gewöhnlichen Kalkgehaltes der Nahrung noch etwas mehr dürftig verkalktes, oder unverkalktes Knochengewebe, wenn auch im Vergleich zu Sr-Dogge I und II nur in relativ geringen Mengen vorhanden ist, beruht einmal darauf, daß erstens infolge der noch bestehenden geringen Sklerose etwas mehr Knochengewebe als normalerweise vorhanden ist, so daß auch der Kalkbedarf vermehrt ist, und daß zweitens infolge einer teilweisen Verdrängung des Calciums durch Strontium etwas weniger Kalk resorbiert worden ist als in der Norm.

Bei Sr-Dogge IV sind infolge der besonders kalkreichen Ernährung

die Bedingungen für eine Resorption des Strontiums noch ungünstiger als bei Sr-Dogge III; infolgedessen ist auch eine Strontiumsklerose nicht mehr deutlich nachzuweisen, und aus dem gleichen Grunde fehlen auch erheblichere Mengen osteoiden Knochengewebes.

Die Lösung der praktisch sehr wichtigen Frage, mit Hilfe des Strontiums ein sklerotisches und gleichzeitig gut verkalktes Knochengewebe zu erzeugen, hat also insofern ihre Schwierigkeit, als die günstigsten Bedingungen für die Resorption des Strontiums und damit für ein Zustandekommen der Strontiumsklerose bei möglichst kalkarmer Nahrung gegeben sind; sie werden um so ungünstiger, je mehr Kalk im Verhältnis zum Strontium gleichzeitig in der Nahrung vorhanden ist.

Eine Möglichkeit, ein sklerotisches und gleichzeitig gut verkalktes Knochengewebe zu erhalten, bestünde noch darin, daß man zunächst durch Strontiumfütterung bei möglichst kalkarmer Nahrung eine Sklerose erzeugt und dann versucht, die abnormen Mengen unverkalkten aber kalkaufnahmefähigen Knochengewebes durch nachträgliche, sehr kalkreiche Fütterung unter Aussetzen des Strontiums zur Verkalkung zu bringen. Über einen derartigen Versuch habe ich in einer der früheren Mitteilungen berichtet, auf die ich noch zu sprechen kommen werde.

Eine sehr wertvolle Stütze der hier gegebenen Deutung des pathologisch-anatomischen Befundes bildet die von Dr. Helene Stoeltzner[1]) ausgeführte chemische Analyse der Knochen.

Bei dem allein kalkarm gefütterten Tier (kalkarmer Hund) ergab die chemische Analyse eine deutliche Kalkverarmung des Skeletts, die allerdings nur gering ist und nicht der Kalkarmut der Nahrung entspricht; es beruht dies, wie bereits erwähnt, darauf, daß dieses Versuchstier Gelegenheit hatte, sich unerlaubterweise Kalk zu verschaffen. Dagegen zeigen die beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II auch chemisch einen hohen Grad der Kalkverarmung.

Der Gehalt der Knochen an fettfreier Trockensubstanz (Rückstand nach der Extraktion mit Alkohol, Äther und Chloroform) ist in der Spongiosa bei allen vier mit Strontium gefütterten Doggen höher als normal, was wohl hauptsächlich mit der massenhaften Vermehrung von Knochengewebe innerhalb der Spongiosa zusammenhängt.

Die Corticalis enthält bei allen 4 Strontiumdoggen weniger fettfreie Trockensubstanz, und zwar noch am meisten, in fast normalen Mengen, bei der besonders kalkreich gefütterten Sr-Dogge IV, weniger bei der Sr-Dogge III und noch weniger bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II. Die Knochengewebsmenge war, wie die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab, bei den Strontiumdoggen keineswegs vermindert, zum Teil sogar vermehrt. Die allmähliche Abnahme der

[1]) l. c.

Menge fettfreier Trockensubstanz ist vielmehr proportional der Verminderung des Kalkgehaltes in den Knochen der einzelnen Tiere. Ganz abnorm wenig fettfreie Trockensubstanz enthält die Corticalis der Sr-Dogge I; worauf dies beruht, soll weiter unten erörtert werden.

Was den Gehalt der fettfreien Trockensubstanz an wasserunlöslicher Asche betrifft, so ist er in der Corticalis bei der besonders kalkreich gefütterten Sr-Dogge IV nur ganz wenig geringer als normalerweise, bei der Sr-Dogge III ist er schon stärker vermindert, und noch mehr bei Sr-Dogge II. Bei Sr-Dogge I fand sich ein ganz minimaler Wert; auf letzteren Befund werde ich weiter unten noch zu sprechen kommen.

In der Spongiosa ist der Gehalt der fettfreien Trockensubstanz an wasserunlöslicher Asche bei den beiden nicht kalkarm gefütterten Sr-Doggen III und IV sogar höher als normal. In der Spongiosa von Sr-Dogge I und der Spongiosa von Sr-Dogge II ist sehr erheblich weniger wasserunlösliche Asche vorhanden, als bei dem normal sich verhaltenden Kontrolltier (Kalkhund).

Der bei der Darstellung der fettfreien Trockensubstanz durch Extraktion der lufttrockenen Substanz mit Alkohol, Äther und Chloroform gewonnene alkoholische Auszug war mit dem wäßrigen Auszug vereinigt worden, der zwecks Bestimmung von Kalium und Natrium aus der fettfreien Trockensubstanz vor ihrer Veraschung durch Kochen mit Wasser gewonnen war. Dieser Alkohol-Wasserauszug ergab nun für die Corticalis der Sr-Dogge I einen ganz enorm hohen Wert, der sich, wie die weitere Analyse dieses Alkohol-Wasserauszuges ergab, dadurch erklärt, daß fast das gesamte Calcium und Strontium in Lösung gegangen war. Hierdurch wird der geringe Gehalt an fettfreier Trockensubstanz und die minimalen Mengen wasserunlöslicher Asche in der Corticalis von Sr-Dogge I ohne weiteres verständlich.

Von ganz besonderem Interesse ist der durch die Analyse der wasserunlöslichen Asche festgestellte Gehalt der fettfreien Trockensubstanz an Calcium und Strontium.

Der Gehalt der Spongiosa an Calcium + Strontium ist nämlich bei den beiden nicht kalkarm gefütterten Sr-Doggen III und IV erheblich höher als bei dem normalen Kalkhund an Calcium allein, und zwar bei der besonders kalkreich gefütterten Sr-Dogge IV noch höher als bei der Sr-Dogge III. Dabei ist aber der Gehalt an Calcium allein schon bei der Sr-Dogge IV etwas geringer als beim Kalkhund, er ist noch mehr vermindert bei der Sr-Dogge III. Auf einem Kalkmangel in der Nahrung kann dies sicher nicht beruhen, vielmehr muß es bei der Sr-Dogge IV trotz der besonders kalkreichen Nahrung noch zu einer geringen Verdrängung des Calciums durch Strontium gekommen sein, und bei der nicht so kalkreich ernährten Sr-Dogge III muß diese Substitution

des Calciums durch Strontium noch in etwas stärkerem Maße vor sich gegangen sein.

Es wird hierdurch also die bereits auf Grund der Deutung des pathologisch-anatomischen Befundes ausgesprochene Vermutung bestätigt, daß die Resorption erheblicherer Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums erfolgen kann, und daß die Bedingungen für diese Substitution um so ungünstiger sind, je mehr — bei gleichbleibender Strontiumdosis — Kalk in der Nahrung vorhanden ist.

In der Spongiosa der beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II ist schon der Gehalt an Calcium + Strontium gegenüber dem des Kalkhundes an Kalk allein stark vermindert, am stärksten bei Sr-Dogge I. Dabei ist der Gehalt der Spongiosa an Kalk allein bei beiden Tieren gegenüber der Norm sehr stark herabgesetzt, was wohl weniger auf eine mangelhafte Resorption, als auf die Kalkarmut der Nahrung zurückzuführen ist.

Während in der Spongiosa der Sr-Dogge III und IV der Gehalt an Calcium + Strontium den normalen Kalkgehalt der Spongiosa des Kalkhundes noch übertrifft, enthält die Corticalis der besonders kalkreich ernährten Sr-Dogge IV an Calcium + Strontium nur etwa dieselben Mengen wie die des Kalkhundes Kalk allein.

In der Corticalis der Sr-Dogge III ist der Gehalt an Calcium + Strontium gegenüber dem Kalkgehalt der Corticalis des Kalkhundes schon stärker vermindert. Dabei ist der Gehalt der Corticalis an Kalk allein bei beiden Tieren gegenüber der Norm sehr erheblich vermindert, am stärksten bei der nicht besonders kalkreich gefütterten Sr-Dogge III. Es kann dies wieder nicht darauf zurückgeführt werden, daß zu wenig Kalk mit der Nahrung zugeführt wurde, sondern nur darauf, daß infolge teilweiser Substitution des Calciums durch Strontium weniger Kalk resorbiert worden ist als in der Norm. Diese Verdrängung des Calciums durch Strontium tritt um so leichter ein, je weniger Kalk — bei gleichbleibender Strontiumdosis — mit dem Strontium konkurriert.

Bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II ist der Gehalt der Corticalis an Calcium + Strontium gegenüber der Norm sehr viel stärker vermindert als bei den nicht kalkarm gefütterten Sr-Doggen III und IV und der Kalkgehalt an Calcium allein sehr erheblich herabgesetzt, wohl hauptsächlich infolge der Kalkarmut der Nahrung.

In der Corticalis der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I war, wie oben erwähnt, wasserunlösliche Asche nur in so minimalen Mengen vorhanden, daß Strontium und Calcium quantitativ nicht bestimmbar waren.

Was den Gehalt der Knochen, sowohl der Spongiosa, als auch der Corticalis an Strontium betrifft, so ist die in den Knochen deponierte Menge von Strontium nicht proportional der Kalkmenge, die bei nicht

kalkarmer Nahrung bei der Resorption verdrängt war, oder für die es bei kalkarmer Nahrung eingetreten ist.

Es ist zwar in den Knochen aller 4 Strontiumdoggen zu einer Deposition nicht unerheblicher Strontiummengen gekommen, doch entspricht diese, abgesehen von der Spongiosa der Sr-Dogge III und IV keineswegs dem Grade der Kalkverarmung.

Schon bei der besonders kalkreich ernährten Sr-Dogge IV deckt in der Corticalis das Strontium knapp das gegenüber der Norm vorhandene Kalkdefizit und bei Sr-Dogge III ist in der Corticalis schon ein erhebliches Minus an Calcium + Strontium gegenüber dem normalen Kalkgehalt vorhanden, das bestimmt nicht auf eine mangelhafte Zufuhr und wahrscheinlich auch nicht auf eine zu geringe Resorption von beiden Elementen zusammen zurückgeführt werden kann.

Vollends bei den beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II ist es gegenüber dem normalen Kalkgehalt der Knochen zu einer sehr erheblichen Verminderung des Gehaltes an Calcium + Strontium gekommen. Die starke Verarmung der Knochen an Calcium ist hier wohl auf die geringe Kalkzufuhr mit der Nahrung zurückzuführen. Daß es aber, trotzdem bei kalkarmer Nahrung die Bedingungen für die Resorption des Strontiums die besten sein müssen, nicht zu einer stärkeren Ablagerung von Strontium gekommen ist, beweist ebenso wie der Befund in der Corticalis von Sr-Dogge III, daß das Strontium nicht imstande ist, das Calcium in den Knochen in vollem Umfange zu vertreten.

Nachzutragen ist noch das Resultat der Aschenanalyse des Alkohol-Wasserauszuges. Wie bereits oben erwähnt, ist aus der Corticalis der Sr-Dogge I das Calcium und Strontium bei der Alkohol-Äther-Chloroform-Extraktion der lufttrockenen Substanz und beim Kochen der fettfreien Trockensubstanz mit Wasser größtenteils in Lösung gegangen, so daß der für die Corticalis gefundene Wert des Alkohol-Wasserauszuges ganz abnorm hoch ist. Im Vergleich zu dem Gehalt der Corticalis von Sr-Dogge I an wasserlöslichem Calcium und Strontium sind die in der Spongiosa von Sr-Dogge I und in den Knochen der übrigen 3 Strontium-Doggen gefundenen Mengen von wasserlöslichem Calcium und Strontium nur gering. In den Knochen des Kalkhundes war wasserlöslicher Kalk gar nicht nachzuweisen. Die Knochen des allein kalkarm gefütterten Hundes (kalkarmer Hund) enthielten in der Corticalis wenig, in der Spongiosa und im Knorpel ganz geringe Mengen von wasserlöslichem Kalk. Minimal wenig wasserlösliches Calcium war in einem zum Vergleich mit den Knochen der Strontium-Tiere untersuchten rachitischen Knochen, und gar kein wasserlösliches Calcium in dem Knochen eines normalen Neugeborenen vorhanden.

Wie dieser eigentümliche Befund, daß in der Corticalis von Sr-Dogge I

das Calcium und Strontium fast ganz in den Alkohol-Wasserauszug übergegangen ist, gedeutet werden muß, möchte ich dahingestellt sein lassen. Jedenfalls haben wir aber in Anbetracht der Tatsache, daß in der Spongiosa desselben Tieres nur geringe Mengen von wasserlöslichem Calcium und Strontium sich fanden, nicht das Recht, diesen vereinzelten Befund zu verallgemeinern und zu behaupten, daß im Skelett dieses Tieres das Calcium nicht als unlösliches Calciumtriphosphat, sondern in anderer, leichter löslicher Bindung vorhanden gewesen ist. Dasselbe gilt für das ganze Skelett der 3 anderen Strontiumdoggen, bei denen wasserlösliches Calcium und Strontium in nur geringen Mengen vorhanden war.

Vergleichen wir jetzt die Resultate der vorliegenden Publikation mit denen der ersten beiden Mitteilungen, so werden wir sehen, daß dieselben in vollem Maße bestätigt und in sehr wesentlichen Punkten ergänzt werden.

In der ersten Mitteilung war über den Einfluß des Strontiums auf die intrauterine Entwicklung des Knochengewebes berichtet worden. Das Strontium war an Kaninchen-Muttertiere bei gewöhnlicher, nicht kalkarmer Kost verfüttert worden und war auf dem Wege durch das mütterliche Blut auf die Foeten übergegangen.

Die neugeborenen Jungen zeigten eine schwere Skeletterkrankung, die im Prinzip mit der Knochenveränderung identisch ist, die die 4 Strontiumdoggen, speziell die beiden unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II darboten. Ebenso wie bei diesen wurde die Knochenerkrankung zurückgeführt auf eine starke Herabsetzung der Resorption und eine vermehrte Apposition. Infolge der herabgesetzten Resorption war der Markraum der Diaphysen abnorm eng geblieben und enthielt noch Reste der knorpeligen Anlage der Knochen. Die gesamte, während des Längenwachstums gebildete Spongiosa war stehen geblieben und größtenteils gut verkalkt. Die präparatorische Knorpelverkalkung war zwar dürftig, aber meist lückenlos. Das periostale Knochenwachstum war abnorm stark gesteigert, aber die gesamte Corticalis war überwiegend osteoid geblieben. Infolge des Engbleibens des Markraumes der Diaphysen und der mangelhaften Verkalkung der Corticalis waren fast alle Röhrenknochen in der Diaphysenmitte mehr oder weniger stark gebogen bzw. eingebrochen.

Das Kalklosbleiben so großer Mengen von Knochengewebe konnte nicht darauf zurückgeführt werden, daß das Knochengewebe nicht imstande war Kalk zu deponieren, denn als Zeichen der Kalkaufnahmefähigkeit zeigten die Corticalisbalken im Innern eine mehr oder weniger gute Anverkalkung, die in den markwärts gelegenen ältesten Teilen der Corticalis besser ausgebildet war und nach der Peripherie allmählich ab-

nahm. Vielmehr wurde, da infolge der verminderten Resorption und der gesteigerten Apposition die Knochengewebsmenge der einzelnen Knochen die Norm sehr erheblich überstieg und infolgedessen auch der Kalkbedarf dementsprechend vermehrt sein mußte, damals von mir angenommen, daß die physiologischer Weise den Jungen zur Verfügung stehenden Kalkmengen nicht mehr ausreichend gewesen sind, das in vermehrter Menge vorhandene Knochengewebe zu verkalken. Die mangelhafte Verkalkung der Corticalis wurde also lediglich auf eine relative Kalkarmut zurückgeführt, die durch die auf der Strontiumwirkung beruhende Vermehrung der Knochengewebsmenge bedingt war.

Eine solche relative Kalkarmut besteht zweifellos, da bei der ganz abnorm gesteigerten Knochengewebsmenge selbst eine normale Kalkzufuhr zur vollständigen Verkalkung derselben nicht ausreichen würde. Es fragt sich aber, ob außerdem nicht noch das Kalkangebot verringert war und ob die Foeten überhaupt Kalk in den physiologischen Mengen zugeführt erhalten haben.

Wie aus den hier mitgeteilten Strontiumfütterungsversuchen bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung hervorgeht, können erheblichere Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden. Es ist daher anzunehmen, daß auch im Plazentarblut ein Teil des Calciums durch Strontium substituiert gewesen ist, und daß die Foeten mit dem Plazentarblut neben dem Strontium weniger Calcium als normalerweise zugeführt erhalten haben. Da die Skelettveränderung der neugeborenen Kaninchen pathologisch-anatomisch vor allem bezüglich der mangelhaften Verkalkung der Knochen derjenigen der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I sehr viel ähnlicher ist, als derjenigen der bei gewöhnlicher Kost nicht kalkarm gefütterten Sr-Dogge III, so sind wahrscheinlich ziemlich erhebliche Mengen von Calcium im Placentarblut durch Strontium substituiert gewesen.

Die mangelhafte Verkalkung der Knochen beruhte also außer auf der relativen Kalkarmut, die durch die enorme Vermehrung der Knochengewebsmenge zustande kommt, noch auf einem durch die teilweise Verdrängung des Calciums durch Strontium bedingten verminderten Kalkangebot, und zwar wird, je mehr Calcium durch Strontium substituiert wird, um so mehr auch die relative Kalkarmut hervortreten, da in dem Maße, in dem Strontium resorbiert wird, auch die Knochengewebsmenge die Norm übersteigt.

Bei den einzelnen Würfen der verschiedenen Muttertiere und zum Teil auch den einzelnen Jungen eines und desselben Wurfes hatte das Knochengewebe nicht immer dieselbe mangelhafte Verkalkung gezeigt. Sehr bemerkenswerter Weise trat aber, wie ich dies bereits in der ersten Mitteilung[1]) hervorgehoben habe, mit der besseren Verkalkung des Skeletts

[1]) Ziegl., Beitr. z. Path. u. z. path. Anat., **46**, 549. 1909.

auch gleichzeitig die Sklerose zurück. Je mehr Kalk in den Knochen vorhanden war, um so weniger machte sich die als Folge der Strontiumwirkung auftretende Steigerung der Apposition und Verlangsamung der Resorption geltend.

Nach dem oben Gesagten ist es wahrscheinlich, daß in diesen Fällen im Placentarblut weniger Calcium durch Strontium substituiert worden ist, so daß die Foeten etwas mehr Calcium und etwas weniger Strontium zugeführt erhalten haben, als die anderen Foeten, deren Knochen eine hochgradige Sklerose und mangelhafte Verkalkung zeigten.

Von besonderem Interesse ist der eine Versuch, in dem ein Muttertier (Kaninchenmutter II) während mehrerer aufeinanderfolgender Graviditäten mit Strontium gefüttert worden war.

Bei dem 3. Wurf wurden nämlich nicht mehr Junge mit mangelhaft verkalkten und stark verkrümmten Knochen geboren, wie bei den ersten beiden Würfen, sondern solche mit meist geraden und vor allem gut verkalkten Knochen. Die Herabsetzung der Resorption und Steigerung der Apposition war in den Knochen dieser Tiere etwas geringer ausgebildet, als in denen der ersten beiden Würfe. Im übrigen ließen aber die Knochen in ihrer Struktur noch dieselbe Wachstumsstörung erkennen wie die Knochen der Jungen der ersten beiden Würfe.

Die Markräume waren noch abnorm eng, die Spongiosa war etwas stärker, aber ebenfalls mangelhaft resorbiert und hatte eine größere Ausdehnung als normalerweise. Die Corticalis war etwas weniger, aber immer noch abnorm verbreitert, sehr kompakt und fast völlig verkalkt.

Wir haben hier also gegenüber den Neugeborenen der ersten beiden Würfe noch eine Sklerose der Knochen, die zwar etwas geringer ist, deren Knochengewebe aber gut verkalkt ist. Die Skeletterkrankung der Jungen dieses 3. Wurfes läßt sich noch am besten mit derjenigen der nicht kalkarm bei gewöhnlicher Kost mit Strontium gefütterten Sr-Dogge III vergleichen. Nach dem oben Gesagten müssen wir deshalb wieder annehmen, daß bei diesen Foeten in dem Placentarblut erheblich weniger Calcium durch Strontium substituiert gewesen ist.

Die Skelettveränderung der Jungen dieses 3. Wurfes beweist noch mehr als der Befund bei Sr-Dogge III, daß es gelingt, wenn nur wenig Calcium durch Strontium substituiert wird, noch eine Osteosklerose mit gut verkalktem Knochengewebe zu erzeugen, wenn diese auch geringer ist, als wenn das Calcium in reichlicherer Menge durch Strontium substituiert ist.

Der 4. Wurf desselben Tieres zeigte bereits ein fast ganz normales Verhalten, hier muß also im Placentarblut noch weniger Calcium durch Strontium substituiert gewesen sein.

Es ist also bei der 3. und 4. Gravidität allmählich eine Kompensation

der Art eingetreten, daß von seiten der Mutter immer weniger Strontium und dafür Calcium in Mengen, die sich immer mehr der Norm näherten, übergegangen ist. Daß diese Kompensation nicht etwa darauf beruht, daß im Verlaufe des ungefähr $^1/_2$ Jahr lang dauernden Versuches von der Mutter immer weniger Strontium resorbiert worden ist, geht daraus hervor, daß wenn post partum die in derselben Weise weiter mit Strontium gefütterte Mutter die Jungen säugt, bei diesen eine Skeletterkrankung entsteht, die im Prinzip wieder identisch ist mit der kongenitalen Strontiumsklerose. Mit dem Beginn des extrauterinen Lebens hört diese Kompensation von seiten des Muttertieres auf; das Strontium wird jetzt durch die Milch ausgeschieden und geht mit der Muttermilch auf die Jungen über.

Ein derartiger Versuch wurde bei 4 neugeborenen Kaninchen (K. 22 bis 25) des 4. Wurfes angestellt, die sich, nach den gleich post partum getöteten Geschwistern zu urteilen, zur Zeit der Geburt ungefähr normal verhielten, und deren Skelett vor allem vollständig verkalkt war.

Außerdem wurde noch ein besonderer Versuch derselben Art (Versuch III des Versuchsplanes) bei einer säugenden Bulldogghündin angestellt, die aber im Gegensatz zu dem Kaninchenmuttertier bei kalkarmer Nahrung mit Strontium gefüttert wurde.

Mit dieser Strontiumfütterung neugeborener Tiere auf dem Wege durch die Muttermilch beschäftigte sich die 2. Mitteilung.

Bei der Bulldogghündin erstreckte sich der Versuch auf die letzten Tage der Gravidität und die ganze Lactationsperiode.

Wie wir aus einem Versuch von Stilling und v. Mering[1]) wissen, und wie neuere Untersuchungen von Dibbelt[2]) ergeben haben, entwickeln sich wenn ein Muttertier kalkarm gefüttert wird, die Foeten normal, während das Skelett der Mutter erkrankt. Wenn dagegen die kalkarme Fütterung während der Lactationszeit fortgesetzt wird, so erkrankt auch das Skelett der Jungen infolge eines geringeren Kalkgehaltes der Muttermilch (Dibbelt).

In Übereinstimmung hiermit zeigte ein Neugeborenes der mit Strontium kalkarm gefütterten Mutter, das sofort post partum getötet worden war (Bulldogghund I) keine krankhaften Skelettveränderungen, wohl schon deshalb nicht, weil der Versuch sich nur auf die letzten 10 Tage der Gravidität erstreckt hatte.

Dagegen bot das Skelett der überlebenden 3 Jungen, die noch ein paar Wochen von der Mutter gesäugt wurden, dasselbe Krankheitsbild

[1]) H. Stilling und v. Mering. Über experimentelle Erzeugung der Osteomalacie. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889, Nr. 45.

[2]) W. Dibbelt, Die Bedeutung der Kalksalze für die Schwangerschafts- und Stillperiode. Ziegl. Beiträge z. Pathol. u. z. pathol. Anat. **48**, 1910.

Derselbe, Die experimentelle Erforschung der Rachitis. Ergebnisse der wissensch. Med. 1910.

wie die Knochen der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I. Schon hiernach ist es wahrscheinlich, daß die überlebenden Jungen der Bulldoggmutter eine kalkarme Nahrung erhalten haben, in der der fehlende Kalk durch Strontium ersetzt worden ist. Chemisch verhalten sich die Knochen allerdings fast ebenso wie die der Sr-Dogge III, die bei gewöhnlicher Kost mit Strontium gefüttert worden war.

Wie ich bereits in der 2. Mitteilung[1]) bei der Deutung des Bulldoggenversuches ausgeführt habe, ist nicht anzunehmen, daß in der Muttermilch, einem Sekret des Körpers, in dem organische Bestandteile und Salze sich in relativ konstanten Mengen finden, neben normalen Kalkmengen auch noch erheblichere Mengen von Strontium ausgeschieden werden können. Es liegt vielmehr näher anzunehmen, daß ein Teil des normalerweise in der Milch vorhandenen Calciums durch Strontium substituiert worden ist. Nach den soeben erwähnten Untersuchungen von Dibbelt muß schon infolge der kalkarmen Ernährung der Mutter die Milch kalkärmer als normal gewesen sein, so daß tatsächlich die Bedingungen für eine Substitution des Calciums durch das Strontium in der Muttermilch ähnlich günstige gewesen sind wie bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I.

Da das Krankheitsbild, das die Knochen der 3 auf dem Wege durch die Muttermilch mit Strontium gefütterten jungen Bulldoggen darboten, mit dem hier ausführlich geschilderten der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I fast völlig übereinstimmt, kann ich mich auf folgendes beschränken.

Wie bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I zeigen die spongiosahaltigen Diaphysenenden eine sehr viel größere Ausdehnung als normalerweise, speziell an den Rippen, wo sie eine außerordentliche Ausdehnung erreichen und als patronenartige Auftreibungen erscheinen, die an der Wachstumsgrenze selbst ihre größte Breite erreichen[2]). Die Auftreibung erklärt sich dadurch, daß während der Dauer des Versuches eine Resorption der Spongiosa nicht stattgefunden hat. Infolgedessen ist auch die normalerweise allmählich erfolgende Umwandlung der Metaphyse in Diaphyse unterblieben; der eigentliche Schaftteil der Rippe hat während der ganzen Versuchsdauer an Länge nicht zugenommen, sondern nur die spongiosahaltige Metaphyse. Für die Röhrenknochen gilt dasselbe.

Bei Bulldogghund III ist es innerhalb der Spongiosa, speziell an den Rippen, wie bei Sr-Dogge I zu einer hochgradigen Sklerose gekommen, die in den ältesten Teilen der Spongiosa an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse am stärksten ausgebildet ist, und von hier aus allmählich nach der Wachstumsgrenze zu abnimmt (vgl. 2. Mittl., l. c. Tafel VI, Fig. 2). Die präparatorische Knorpelverkalkung ist lückenlos,

[1]) l. c. S. 236.

[2]) Vgl. 2. Mitteilung l. c. S. 220.

und auch während der ganzen Versuchsdauer ist es, so weit sich das aus der regelmäßigen Anordnung der Spongiosa und den Einschlüssen provisorisch verkalkten und verknöcherten Knorpels schließen läßt, bei diesem Tier ebensowenig wie bei Sr-Dogge I zu einem stärkeren Ausfall der Knorpelverkalkung gekommen.

Während die präparatorische Knorpelverkalkung noch lückenlos war, ist das um die jungen aus provisorisch verkalktem Knorpel bestehenden Spongiosaspangen durch Apposition neugebildete Knochengewebe meist osteoid geblieben, oder nur im Zentrum verkalkt. Die Menge des apponierten Knochengewebes ist infolge des formativen Reizes, den das Strontium auf das osteogene Gewebe ausübt, gegenüber der Norm gesteigert.

Das allmähliche Abnehmen der Spongiosasklerose nach der Wachstumsgrenze zu beruht wahrscheinlich darauf, daß die Apposition in den jüngsten Spongiosaabschnitten entsprechend ihrem geringeren Alter noch nicht dieselbe Ausdehnung erreicht hat, wie in den ältesten Teilen derselben; zu der Annahme, daß die Spongiosa in ihren jüngsten Abschnitten etwa deshalb weniger sklerotisch ist, weil das Tier zuletzt mehr Kalk zugeführt erhalten hat, liegt also kein Grund vor, um so weniger, als gerade bei diesem Tier die während des Versuches neugebildete Corticalis nur eine ganz minimale Anverkalkung zeigt.

In der Spongiosa der Röhrenknochen ist die Sklerose sehr viel geringer ausgebildet als an den Rippen, aber ebenso wie dort in den älteren, und zwar besonders in den peripheren der Corticalis benachbarten Teilen, am stärksten ausgebildet.

Bei Bulldogghund II ist die Spongiosasklerose im allgemeinen weniger stark ausgebildet als bei Bulldogghund III. Selbst an den Rippen ist die Sklerose nur in den ältesten Teilen der Spongiosa ebenso stark entwickelt wie bei Bulldogghund III. Nach der Wachstumsgrenze zu ist dagegen die Spongiosa infolge geringerer Apposition von osteoidem Knochengewebe sehr viel weniger sklerotisch. Auch hier kann der geringere Grad der Sklerose nach der Wachstumsgrenze zu nicht darauf zurückgeführt werden, daß das Tier zuletzt mehr Kalk erhalten hat, da gerade bei Bulldogghund II die jüngste Spongiosa dürftig verkalkt, und die präparatorische Knorpelverkalkung lückenhaft ist. Es scheint in der Spongiosa der Knochen von Bulldogghund II ähnlich wie in der Spongiosa der Knochen der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II, mit der sie die größte Ähnlichkeit hat, die Strontiumwirkung nicht in demselben Maße zur Geltung gekommen zu sein, wie bei Bulldogghund III.

Die Corticalis der Knochen zeigt bei Bulldogghund II einen sehr viel besseren Kalkgehalt als bei Bulldogghund III. Bei Bulldogghund II ist offenbar die Corticalis auf Kosten der präparatorischen Knorpelverkalkung besser verkalkt worden, und bei Bulldogghund III umgekehrt

die Knorpelverkalkung auf Kosten der Corticalis. Daß trotz einer sehr mangelhaften Verkalkung der Corticalis die präparatorische Knorpelverkalkung und das Längenwachstum durch enchondrale Ossification in annähernd normaler Weise vor sich gehen kann, geht beispielsweise daraus hervor, daß bei der kongenitalen Strontiumsklerose, trotzdem die Corticalis sehr mangelhaft verkalkt ist, die gesamte Spongiosa von der knorpeligen Anlage der Röhrenknochen an bis zur Wachstumsgrenze meist vollständig verkalkt ist. Wahrscheinlich werden alle nur irgend verfügbaren Mengen von Kalk zur präparatorischen Verkalkung des Knorpels verwendet, die für das normale und in diesem jugendlichen Alter besonders wichtige Längenwachstum der Knochen erforderlich ist.

Das dritte Junge (Bulldogghund IV) wurde, nachdem das Muttertier und die anderen beiden Jungen getötet worden waren, noch 8 Tage mit Kuhmilch ohne Strontiumzugabe ernährt. An sämtlichen Knochen dieses Tieres lag dem Knorpel eine schmale, locker gebaute, und gut verkalkte Spongiosazone an, die in den letzten 8 Tagen während der kalkreichen Fütterung ohne Strontiumzugabe gebildet sein mußte. Von dieser schmalen normal sich verhaltenden Spongiosazone hob sich in scharfer Grenzlinie eine etwa ebenso breite, sehr dichte osteoidsklerotische Zone ab, die in der letzten Zeit vor dem Aussetzen des Strontiums entstanden war. Hier ist es also auch an der Wachstumsgrenze selbst zur Ausbildung einer osteoidsklerotischen Spongiosa gekommen, während dies um dieselbe Zeit bei den anderen beiden Jungen nicht der Fall gewesen ist.

Diese ganz abnorme, osteoidsklerotische Schicht, die an verkalktem Gewebe nur Einschlüsse von einem Gitterwerk dürftiger Spangen provisorisch verkalkten Knorpels enthält, gleicht vollständig der dichtesten Spongiosazone der Röhrenknochen von Sr-Dogge I. Es muß also bei Bulldogghund IV in der letzten Zeit vor dem Aussetzen der Strontiumfütterung der Prozeß der enchondralen Ossification unter dem Einfluß einer sehr geringen Kalk- und relativ reichlichen Strontiumzufuhr vor sich gegangen sein, während um dieselbe Zeit bei Bulldogghund II die enchondrale Ossification im wesentlichen durch die Kalkarmut der Nahrung, weniger durch das Strontium beeinflußt worden ist, und sich endlich bei Bulldogghund III der Einfluß des Strontiums etwas stärker geltend macht als bei Bulldogghund II, und gleichzeitig die Knorpelverkalkung noch ziemlich lückenlos ist.

Ganz besonders verdient hervorgehoben zu werden, daß bei dem Bulldogghund IV nach dem Aussetzen der Strontiumfütterung unter dem Einfluß der kalkreichen Ernährung in den letzten 8 Tagen des Versuches sowohl die osteoidsklerotische Spongiosa, als auch die während des Versuches neugebildete, vorher unverkalkte Corticalis in sehr erheblichem Maße sekundär verkalkt worden ist, und zwar zum Teil

gerade in den zuletzt unter der Wirkung des Strontiums entstandenen direkt subperiostal gelegenen Abschnitten (vgl. 2. Mittl., l. c. S. 228).

Es geht hieraus hervor, daß das vorher unter der Wirkung des Strontiums enorm stark vermehrte und nur infolge mangelnder Kalkzufuhr unverkalkt gebliebene Knochengewebe auch kalkaufnahmefähig ist und verkalkt, sobald nachträglich genügend Kalk zugeführt wird. Außerdem beweist das sofortige Aufhören der Spongiosasklerose und das Wiedereinsetzen einer normalen enchondralen Ossification, daß mit dem Aussetzen des Strontiums auch momentan seine spezifische sklerosierende Wirkung auf das Knochengewebe aufhört. Eine vermehrte Einschmelzung des osteoidsklerotischen Knochengewebes hatte die nachträgliche kalkreiche Ernährung nicht zur Folge gehabt.

Im Kaninchenversuch war das Muttertier nicht kalkarm gefüttert worden. Die 4 neugeborenen Kaninchen 22—25 haben wahrscheinlich eine Muttermilch erhalten, in der das Calcium weniger stark durch Strontium substituiert gewesen ist. Da nämlich die Mutter nicht kalkarm ernährt wurde, wird ein derartiges Kalkdefizit in der Muttermilch, wie es bei der Hündin infolge der kalkarmen Nahrung vorhanden gewesen sein muß, nicht bestanden haben, so daß die Bedingungen für eine Substitution des Calciums in der Muttermilch durch Strontium ungünstigere gewesen sein müssen.

Bei den 4 Kaninchen, deren Skelett sich zur Zeit der Geburt annähernd normal verhielt und vor allem gut verkalkt war, hat sich als Folge der zweiwöchigen Ernährung mit der Milch der mit Strontium gefütterten Mutter eine Skeletterkrankung entwickelt, die im Prinzip mit der intrauterin erworbenen Strontiumsklerose der Neugeborenen der ersten beiden Würfe desselben Tieres identisch ist, bezüglich ihres pathologisch-anatomischen Bildes aber noch mehr Ähnlichkeit mit der fast bei derselben Versuchsanordnung entstandenen Strontiumsklerose der 3 jungen Bulldoggen aufweist.

Die alte zur Zeit der Geburt vorhanden gewesene gut verkalkte Corticalis ist unverändert stehen geblieben; periostal ist derselben besonders im mittleren Drittel der Diaphyse ein lockeres Osteophytengewebe aufgelagert, das eine teilweise Anverkalkung zeigt, und endlich findet sich innerhalb der Spongiosa eine Sklerose, die sich nicht an der Wachstumsgrenze, sondern in den ältesten Teilen der Spongiosa ausgebildet hat und dort ihren stärksten Grad erreicht, so daß es fast zu einem Abschluß gegen die Markhöhle des Knochenschaftes gekommen ist. Defekte der präparatorischen Knorpelverkalkung sind an den Knochen der 4 Kaninchen nicht vorhanden, und auch die ganze übrige Spongiosa ist wenigstens in allen Extremitätenknochen gut verkalkt und verknöchert. Wahrscheinlich beruht dies darauf, daß in der Muttermilch im Vergleich zur Bulldoggenmutter weniger Calcium durch

Strontium substituiert worden war. Innerhalb der normalen Spongiosa, und zwar beginnend in den ältesten Teilen derselben, hat sich sekundär eine Sklerose ausgebildet.

An denjenigen Diaphysenenden, an denen die Sklerose nur gering, und wie es scheint, erst in der Entstehung begriffen ist, sieht man die alten ganz normalen Spongiosaspangen förmlich eingebettet in dichte Osteoblastenlager, die das lymphoide Mark fast ganz verdrängt haben. Dort, wo die Sklerose schon stärker ausgebildet ist, haben sich die gut verkalkten Spongiosaspangen unter dem dichten Osteoblastenlager mit mehr oder weniger breiten Säumen osteoiden Knochengewebes umgeben. Es handelt sich hier also um eine sekundäre Einbettung einer vorher normal ausgebildeten Spongiosa in eine dichte osteoide Knochenneubildung. Nach der Wachstumsgrenze zu, wo sich die Spongiosa noch ganz normal verhält, nimmt diese Sklerose allmählich ab.

Zwei Junge desselben Wurfes, Kaninchen 20—21, die ebenso wie die Kaninchen 22—25 von der Mutter gesäugt worden waren, aber nur 4 Tage am Leben blieben, zeigten noch gar keine Erscheinungen einer Sklerose; wir müssen deshalb annehmen, daß sich der Sklerosierungsprozeß bei den Kaninchen 22—25 erst in der letzten Zeit des Versuches ausgebildet hat.

Hierfür spricht auch das pathologisch-anatomische Bild der Spongiosasklerose bei den 4 Kaninchen 22—25. Dieses unterscheidet sich nämlich von dem der Strontiumschicht in der Spongiosa der Knochen von Bulldogghund IV, die sicher bei hochgradiger Kalkarmut unter dem Einfluß des Strontiums an der Wachstumsgrenze selbst entstanden ist, sehr wesentlich. Bei Bulldogghund IV haben wir ein ganz enorm dichtes osteoidsklerotisches Knochengewebe, das an verkalktem Gewebe nur dürftige Einschlüsse von Spangen provisorisch verkalkten Knorpels enthält, während die sklerotische Spongiosa an allen Extremitätenknochen der 4 Kaninchen aus normalen gut verkalkten und verknöcherten Spongiosabalken besteht, um die sekundär unter Verdrängung des lymphoiden Markes dichte Massen von osteoblastoidem Mark auftreten und osteoides Knochengewebe sich entwickelt.

Wir haben es hiernach bei den 4 Kaninchen 22—25 nicht mit einer sklerotischen Spongiosa zu tun, die wie bei Bulldogghund IV an der Wachstumsgrenze entstanden ist, und infolge späterer kalkreicher Ernährung und entsprechend normaler Spongiosaausbildung von der Wachstumsgrenze abgerückt ist, sondern mit einer erst im Beginn begriffenen Sklerose innerhalb einer alten, im übrigen ganz normalen Spongiosa.

Bei Versuchstieren, die wie die 4 Strontiumdoggen der vorliegenden Publikation schon wochenlang im Versuch gestanden haben, läßt sich nicht mehr mit Sicherheit feststellen, was aus der alten, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen Spongiosa geworden ist, und wo die

Spongiosasklerose begonnen hat. Der Befund bei den 4 Kaninchen 22—25, bei denen der Versuch erst 14 Tage gedauert hatte, ist deshalb von größtem Interesse, weil er uns die Spongiosasklerose in ihren ersten Anfängen zeigt. Bei den 4 Kaninchen 22—25 ist, wie es scheint, nicht nur die alte Corticalis, sondern auch die ganze alte Spongiosa nicht resorbiert worden, sondern gerade ihre ältesten Teile sind zuerst von der Sklerose befallen worden. Die Strontiumsklerose beginnt also an den Ausläufern der alten, fertigen Spongiosa, die zu Beginn des Versuches bestanden hat und schreitet von hier aus nach der Wachstumsgrenze fort.

An allen Röhrenknochen ist entsprechend der Stelle, wo im Innern des Knochens die Sklerose der Spongiosa begonnen und gleichsam eine Ausweitung des Knochens stattgefunden hat, eine etwas stärkere periostale Auflagerung von osteoidem nur gering anverkalktem Knochengewebe vorhanden, während sonst das der alten Corticalis aufgelagerte Osteophytengewebe nach den Diaphysenenden zu allmählich an Breite abnimmt. Diese Auflagerung hat also ihren Sitz erst in einiger Entfernung von der Wachstumsgrenze. An den Rippen erreicht sie eine besondere Stärke, doch hat sie mit dem rachitischen Rosenkranz, der auf die Wachstumsgrenzen selbst beschränkt ist und auf einer Verbreiterung und Unregelmäßigkeit derselben beruht, nichts zu tun.

Die Deutung der von mir in den ersten beiden Mitteilungen beschriebenen Skelettveränderungen hatte bei der gewählten Versuchsanordnung (Fütterung der Föten mit Strontium auf dem Wege durch das mütterliche Blut und Fütterung Neugeborener auf dem Wege durch die Muttermilch) eine gewisse Schwierigkeit, da nicht genau bestimmt werden konnte, wie viel Calcium bzw. Strontium die Föten bzw. Jungen erhalten hatten. Auf der anderen Seite hätte, wenn der Einfluß des Strontiums auf die erste intrauterine Entwicklung des Skeletts untersucht werden sollte, schwerlich eine exaktere Methode, als die von mir verwendete Verfütterung des Strontiums an die Mutter zur Verfügung gestanden; auch eine Strontiumfütterung neugeborener Tiere, auf andere Art, als auf dem Wege durch die Muttermilch, hätte zum mindesten erhebliche Schwierigkeiten gehabt.

Wie ich soeben gezeigt habe, wird die Deutung der Resultate beider Versuche wesentlich erleichtert durch die hier mitgeteilten Strontiumfütterungsversuche bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung, da hier die Menge des verfütterten Strontiums und der Grad der Kalkarmut der Nahrung bekannt war.

Wegen der ganz abnorm großen Mengen unverkalkten Knochengewebes zeigt die Strontiumsklerose eine große Ähnlichkeit mit der menschlichen Rachitis, die noch dadurch verstärkt wird, daß es wie bei

der Rachitis zu einem Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung an der Wachstumsgrenze kommen kann. Auch chemisch zeigen die Knochen der Strontiumsklerose nach den Untersuchungen von Dr. Helene Stoeltzner eine ähnlich hochgradige Verarmung an Kalksalzen wie bei Rachitis. Trotz dieser sehr bestechenden Ähnlichkeit dürfen aber beide Knochenerkrankungen nicht miteinander identifiziert werden.

Bei beiden Krankheitsprozessen kommt es zwar zur Ausbildung großer Mengen unverkalkten Knochengewebes, aber die Ursache für das Kalklosbleiben ist bei beiden Knochenerkrankungen eine ganz verschiedene. Bei der Strontiumsklerose bleibt das Knochengewebe zum größten Teil unverkalkt, weil erstens die Resorption größerer Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums möglich ist. Die Menge des kalklosen Knochengewebes entspricht aber nicht der durch die Substitution des Calciums durch Strontium bedingten Verringerung der Kalkresorption, sondern es bleibt weit mehr Knochengewebe unverkalkt, weil durch die Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe eine vermehrte Neubildung von Knochengewebe hervorgerufen wird. Mit der Vermehrung der Knochengewebsmenge steigt gleichzeitig auch der Kalkbedarf, so daß es, je mehr Strontium resorbiert wird, zu einem immer höheren Grade relativer Kalkarmut kommt. Das Kalklosbleiben des osteoiden Knochengewebes bei der Strontiumsklerose beruht also erstens darauf, daß je mehr Calcium durch Strontium substituiert wird, um so weniger Kalk zur Resorption kommt. Und zweitens darauf, daß nicht entsprechend dem durch die Vermehrung des Knochengewebes gesteigerten Kalkbedarf neben dem Strontium genügend große Mengen von Kalk resorbiert werden können.

Im übrigen ist aber das osteoide Knochengewebe der Strontiumsklerose sehr wohl kalkaufnahmefähig und zeigt eine mehr oder weniger starke Anverkalkung, die den jeweilig noch zur Resorption gekommenen Kalkmengen entspricht. Außerdem gelingt es, das vorher während der Strontiumdarreichung unverkalkt gebliebene Knochengewebe nach dem Aussetzen des Strontiums durch kalkreiche Nahrung nachträglich zur Verkalkung zu bringen. (Versuch bei Bulldogghund IV.)

Im Gegensatz zu dem osteoiden Gewebe der Strontiumsklerose kann, wie ich a. a. O.[1]) ausführlich begründet habe, das Kalklosbleiben des während des floriden Stadiums der Rachitis neugebildeten Knochengewebes weder auf eine mangelnde Zufuhr von Kalk mit der Nahrung, noch auf eine zu geringe Resorption von Kalksalzen zurückgeführt werden, sondern das rachitische Knochengewebe bleibt unverkalkt, weil es nicht imstande ist, die in genügender Menge mit der Nahrung zugeführten und auch zur Resorption gekommenen Kalkmengen zu deponieren.

[1]) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6**. 1910.

Was den Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung und die damit zusammenhängenden rachitisähnlichen Veränderungen an den Wachstumsgrenzen betrifft, die noch für eine Identität beider Krankheitsprozesse sprechen könnten, so ist nach Schmorl[1]) die rachitische Störung der enchondralen Ossification als eine spezifische nur der Rachitis zukommende Veränderung überhaupt nicht anzusehen. Sie tritt vielmehr überall dort ein, wo aus irgendeinem Grunde die Kalkablagerung behindert ist, so beispielsweise als Folge mangelnder Kalkzufuhr mit der Nahrung. Auch hier bei der Strontiumsklerose ist die rachitisähnliche Störung an der Wachstumsgrenze auf ein mangelhaftes Kalkangebot, und zwar infolge zu geringer Resorption von Kalk zurückzuführen. Die rachitisähnliche Störung an der Wachstumsgrenze ist also für die Strontiumsklerose ebenso wenig charakteristisch wie für die Rachitis und kann sogar bei im übrigen vollkommener Ausbildung des Krankheitsbildes der Strontiumsklerose noch fehlen, wenn die Kalkverarmung noch keinen allzu hohen Grad erreicht hat.

Die Strontiumknochenerkrankung ist charakterisiert durch eine hochgradige Sklerose des gesamten Skeletts, die durchaus nicht zum Krankheitsbilde der menschlichen Rachitis gehört. Die Strontiumsklerose mußte auf eine Verlangsamung der Resorption und eine Steigerung der Apposition zurückgeführt werden; für die Rachitis trifft diese Definition in keiner Weise zu. Für die verlangsamte Resorption der alten Corticalis und das Stehenbleiben der gesamten Spongiosa und vor allem für die für die Strontiumsklerose so überaus charakteristische Sklerosierung der Spongiosa finden wir bei der menschlichen Rachitis kein Analogon.

Nach dem Gesagten kann von einer Identität der Strontiumsklerose mit der menschlichen Rachitis gar nicht die Rede sein, die Strontiumsklerose zeigt vielmehr schon in ihrem äußeren Bilde und auch bezüglich ihres Zustandekommens eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit der Wegnerschen[2]) Phosphorsklerose.

Ich habe bereits in den ersten beiden Mitteilungen auf die geradezu frappante Ähnlichkeit der Strontiumsklerose mit der Phosphorsklerose hingewiesen und außerdem dem Vergleich der Phosphorsklerose und der Strontiumsklerose eine besondere Arbeit gewidmet,[3]) in der alle bis dahin vorliegenden Strontium- und Phosphorfütterungsversuche berücksichtigt und ausführlich diskutiert worden sind; ich kann mich

[1]) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4**. 1909.

[2]) G. Wegner, Der Einfluß des Phosphors auf den Organismus. Virchows Archiv **55**, 872. 1872.

[3]) Fr. Lehnerdt, Phosphorsklerose und Strontiumsklerose. Jahrb. f. Kinderheilk. **72**. 1910.

deshalb hier darauf beschränken, die wichtigsten Punkte zu rekapitulieren und die neuen Tatsachen nachzutragen, die sich aus den hier mitgeteilten Strontiumfütterungsversuchen bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung ergeben haben.

Für einen Vergleich der Strontiumsklerose mit der Phosphorsklerose kommen vor allem die Phosphorfütterungsversuche von Wegner[1]) und Kassowitz[2]) in Frage.

Wenn Wegner jungen Tieren bei gewöhnlicher, nicht kalkarmer Nahrung minimale Phosphordosen verfütterte, so wurde an den Wachstumsgrenzen aller Röhrenknochen statt der normalen Spongiosa eine solide, sehr kompakte und gut verkalkte Schicht von Knochengewebe gebildet, das makroskopisch und mikroskopisch dem kompakten Corticalisgewebe glich. Diese sklerotischen Schichten der Spongiosa bezeichnete Wegner als Phosphorschichten. Die alte zu Beginn des Versuches vorhandene Spongiosa wird nicht von der Sklerose befallen, sondern beim Wachstum der Knochen in normaler Weise resorbiert; dasselbe geschieht mit der Phosphorschicht, sobald sie beim Längenwachstum der Knochen die Ausdehnung der normalen Spongiosa erreicht hat. Wenn Wegner tageweise die Phosphorfütterung aussetzte, so wurden abwechselnd normale weitmaschige Spongiosaschichten und kompakte Phosphorschichten gebildet.

Ebenso wie die Spongiosa wird auch die Corticalis von der Sklerose befallen. Von besonderem Interesse ist dabei, daß, während die Spongiosa in normaler Weise resorbiert wird, die Resorption der Corticalis vom Markraum aus verlangsamt ist, so daß die beim normalen Wachstum der Knochen allmählich erfolgende Ausweitung der Röhrenknochen ausbleibt. Periostale Auflagerungen wurden bei dieser Versuchsanordnung nicht beobachtet.

Diese Sklerose der Spongiosa und der Corticalis, kommt, wie Wegner annimmt, dadurch zustande, daß der Phosphor einen spezifischen formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt. Das sklerotische Knochengewebe ist vollständig verkalkt, weil die durch die minimalen Phosphordosen bedingte Vermehrung der Knochengewebsmenge mit den in der gewöhnlichen Nahrung enthaltenen Kalkmengen noch verkalkt werden konnte.

Nach Verfütterung von Strontium, das ebenso wie der Phosphor einen starken formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt, entsteht ebenfalls eine Sklerose der Knochen, die ein ganz ähnliches Bild zeigt wie die Wegnersche Phosphorsklerose, nur daß, sobald die Stron-

[1]) G. Wegner, Der Einfluß des Phosphors auf den Organismus. Virchows Archiv **55**, 872. 1872.

[2]) M. Kassowitz, Die Phosphorbehandlung der Rachitis. Zeitschr. f. kl. Med. **7**. 1884.

tiumsklerose einen höheren Grad erreicht, größere Mengen von Knochengewebe unverkalkt bleiben.

Dieser Unterschied beruht darauf, daß das Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden kann, während die minimalen Mengen Phosphors, die bereits genügen, eine Sklerose der Knochen zu erzeugen, resorbiert werden können, ohne die Kalkresorption herabzusetzen. Solange daher die Phosphordosis und damit die durch die Reizwirkung des Phosphors auf das osteogene Gewebe bedingte Vermehrung des Knochengewebes ein gewisses Maß nicht übersteigt, wird alles Knochengewebe gut verkalkt. Erst wenn infolge höherer Phosphordosen die Knochengewebsmenge eine solche Vermehrung erfährt, daß der hierdurch gesteigerte Kalkbedarf durch ein normales Kalkangebot nicht mehr gedeckt werden kann, oder wenn die Phosphorfütterung mit kalkarmer Nahrung kombiniert wird, kommt es zu einem Ausfall der Knochen- und Knorpelverkalkung.

Wenn größere Mengen Strontium zur Resorption kommen, so wird ebenfalls durch die mit der steigenden Strontiumdosis zunehmende Vermehrung des Knochengewebes ein immer höherer Grad relativer Kalkarmut der Nahrung erzeugt. Diese erfährt aber noch eine Steigerung dadurch, daß je mehr Strontium zur Resorption kommt, gleichzeitig um so weniger Kalk resorbiert wird. Es kommt deshalb bei der Strontiumsklerose schon zu einer mangelhaften Verkalkung der Knochen, bevor noch die Sklerose einen solchen Grad erreicht hat, daß ein normales Kalkangebot zur vollständigen Verkalkung der vermehrten Knochengewebsmenge nicht mehr ausreichen würde. Außerdem entsprechen, wenn nur wenig Calcium durch Strontium substituiert wird, die geringen noch zur Resorption kommenden Strontiummengen bezüglich ihrer Reizwirkung auf die Knochengewebsproduktion, wie es scheint, noch nicht den minimalen Mengen Phosphors, mit denen Wegner bereits eine starke Sklerose erzeugen konnte, sondern es sind zur Erzielung einer starken Strontiumsklerose so erhebliche Mengen von Strontium nötig, daß neben ihnen nur relativ geringe Mengen von Calcium resorbiert werden können. Aus diesem Grunde gelingt es nicht, durch Strontiumfütterung eine gleich hochgradige und gleich gut verkalkte Sklerose der Knochen zu erzeugen, wie durch Verfütterung minimaler Phosphordosen.

Bei denjenigen meiner Strontiumfütterungsversuche, bei denen das sklerotische Knochengewebe ganz verkalkt ist, wie bei den Jungen des 3. Wurfes der Kaninchenmutter II ist deshalb auch der Grad der Strontiumsklerose im Vergleich zu der Wegnerschen Phosphorsklerose nur gering. Ebenso ist bei Sr-Dogge III die Sklerose auch nur gering ausgebildet; bei diesem Tier ist sogar, wie es scheint, bereits etwas zu viel Calcium durch Strontium substituiert worden, so daß nicht mehr alles Knochengewebe verkalkt werden konnte.

Bei allen Versuchstieren, bei denen infolge reichlicherer Resorption von Strontium die Sklerose eine stärkere Ausbildung erreicht hat, ist die Ähnlichkeit der Strontiumsklerose mit dem Bilde der Phosphorsklerose eine außerordentlich große, abgesehen davon, daß aus den oben angegebenen Gründen das sklerotische Gewebe der Strontiumsklerose zum größten Teile unverkalkt bleibt. Bei der Strontiumsklerose entstehen an den Wachstumsgrenzen sklerotische Spongiosazonen, die den Phosphorschichten vollständig entsprechen, nur daß sie größtenteils unverkalkt sind. So hat bei Bulldogghund IV vor dem Aussetzen der Strontiumfütterung der Wachstumsgrenze eine den Phosphorschichten Wegners ganz analoge Strontiumschicht angelegen. Innerhalb der Spongiosa der Röhrenknochen von Sr-Dogge I ist nicht nur eine Strontiumschicht vorhanden, sondern hier wechseln Strontiumzonen verschiedener Dichte miteinander ab, und zwar entspricht die Dichte der einzelnen Strontiumschichten der Höhe der jeweilig verfütterten Strontiumdosis, und dem Aussetzen der Strontiumfütterung eine lockere Spongiosazone. Auch bei Bulldogghund IV folgte nach dem Aussetzen der Strontiumfütterung auf eine dichte osteoidsklerotische Schicht bei kalkreicher Ernährung eine normale Spongiosazone. Ganz dasselbe Abwechseln von dichten sklerotischen und normalen weitmaschigen Spongiosaschichten hat Wegner bei tageweisem Aussetzen der Phosphorfütterung beobachtet. Ein Unterschied zwischen der Strontium- und der Phosphorsklerose der Spongiosa besteht nur insofern, als wenigstens bei genügend kalkreicher Nahrung bei der Phosphorsklerose sowohl die alte zu Beginn des Versuches vorhandene, als auch die sklerotische Spongiosa beim Wachstum der Knochen in normaler Weise vom Markraum aus resorbiert wird, während bei der Strontiumsklerose die ganze während der Versuchsdauer neugebildete und, nach dem Befund bei den 4 Kaninchen 22—25 zu urteilen, auch die alte zu Beginn des Versuches vorhandene Spongiosa stehenbleibt und gerade in ihren ältesten Teilen zuerst von der Sklerose befallen wird.

Sowohl bei der Strontiumsklerose als auch bei der Phosphorsklerose ist die Resorption der Corticalis vom Markraum aus abnorm verlangsamt, so daß es nicht zu einer normalen Ausweitung der Markräume kommt.

Die Corticalis der Röhrenknochen ist bei den Wegnerschen Versuchstieren ebenfalls von der Sklerose befallen, doch ist es zu einer die Norm übersteigenden periostalen Knochengewebsneubildung nicht gekommen, so daß der Umfang der Röhrenknochen der Norm entspricht. Bei der Strontiumsklerose steht weniger die Sklerose der Corticalis selbst im Vordergrunde, als die starke periostale Knochengewebswucherung, die wegen des Kalkmangels unverkalkt bleiben muß. Dieser Unterschied ist sicher kein prinzipieller, da es, wenn Wegner die Verfütterung

derselben minimalen Phosphordosen mit kalkarmer Nahrung kombinierte, gleichfalls zu periostalen osteoiden Knochengewebswucherungen kam.

Diese Phosphorfütterungsversuche Wegners bei kalkarmer Nahrung sind mit denjenigen meiner Strontiumfütterungsversuche am besten vergleichbar, bei denen die Sklerose infolge reichlicherer Resorption von Strontium einen stärkeren Grad erreicht hatte und deshalb gleichzeitig die Kalkzufuhr bzw. -Resorption vermindert war.

Leider hat Wegner gerade die Phosphorfütterungsversuche bei kalkarmer Nahrung nur sehr kurz beschrieben. Es scheint aber die von Wegner bei dieser Versuchsanordnung beobachtete Skelettveränderung der von mir geschilderten Strontiumsklerose sehr ähnlich gewesen zu sein. Wie schon erwähnt, war es wie bei der Strontiumsklerose zu osteoiden periostalen Knochengewebswucherungen gekommen. Was die Spongiosa betrifft, so lag statt der soliden gut verkalkten Phosphorschicht dem Knorpel ein dichtes osteoides Knochengewebe an, das der osteoid-sklerotischen Spongiosa der Strontiumsklerose zu entsprechen scheint. An der Wachstumsgrenze selbst ist es zu rachitisähnlichen Veränderungen gekommen, wie sie auch bei der Strontiumsklerose bei mangelndem Kalkangebot auftreten können.

Fütterungsversuche mit höheren Phosphordosen, die zu einer noch stärkeren Knochengewebsneubildung und damit zu einer relativen Kalkarmut der Nahrung hätten führen müssen, hat Wegner nur bei ausgewachsenen Tieren angestellt, bei denen ein solcher Erfolg nicht mehr zu erwarten war. Bei dieser Versuchsanordnung hatte auf der Innenfläche der Corticalis eine Wucherung des Knochengewebes stattgefunden, die zu einer zunehmenden Enge des Markraumes und bei Hühnern sogar zu einem völligen Verschluß der Markhöhle durch solides Knochengewebe geführt hatte. Außerdem hatten sich bei Hühnern regelmäßig ossifizierende Auflagerungsschichten auf der Oberfläche der Knochen gebildet, die, wie Wegner bemerkt, sich am sichersten erzeugen ließen, wenn die Tiere gleichzeitig kalkarmes Futter erhielten. Hiernach ist es wahrscheinlich, daß das bereits ohne kalkarmes Futter erfolgte Auftreten ossifizierender Auflagerungen schon auf einen durch die Höhe der Phosphordosis bedingten geringen Grad relativer Kalkarmut der Nahrung zurückzuführen ist.

Kassowitz hat die Wegnerschen Versuche einer Nachprüfung unterzogen und durch Verfütterung hoher Phosphordosen an wachsende Tiere ergänzt.

Die Versuche, die Kassowitz mit der Verfütterung minimaler Phosphordosen anstellte, bestätigten im allgemeinen die von Wegner bei derselben Versuchsanordnung erhaltenen Resultate. Soweit Abweichungen vorhanden waren, müssen sie darauf zurückgeführt werden,

daß es in den Kassowitzschen Versuchen bei der Verabreichung minimaler Phosphordosen an wachsende Tiere bereits unter der Reizwirkung des Phosphors zu einer solchen Vermehrung der Knochengewebsmenge gekommen ist, daß der entsprechend gesteigerte Kalkbedarf mit den in dem gewöhnlichen Futter vorhandenen Kalkmengen nicht mehr gedeckt werden konnte. Zu einem noch viel höheren Grade relativer Kalkarmut der Nahrung scheint es bei der Verfütterung hoher Phosphordosen an wachsende Tiere gekommen zu sein.

Bei dieser Versuchsanordnung beobachtete nämlich Kassowitz bei Kaninchen und besonders bei Hühnern eine schwere Skeletterkrankung, die in rachitisähnlichen Veränderungen an den Wachstumsgrenzen, starken locker gebauten periostalen Auflagerungen auf der Oberfläche der Röhrenknochen und bei sehr hohen Phosphordosen noch in einer vermehrten Einschmelzung der alten Compacta bestanden.

Speziell bei einem Huhn, das besonders hohe Phosphordosen erhalten hatte, war es außer zu stürmischen Resorptionserscheinungen in der alten Compacta noch zu einer vermehrten Einschmelzung von Knochengewebe nahe der Wachstumsgrenze gekommen, die an den Röhrenknochen der unteren Extremitäten inklusive der Phalangen zu einer Ablösung der Epiphysen geführt hatte. Kassowitz vergleicht diesen Krankheitsprozeß wegen der hochgradigen Einschmelzungserscheinungen zwischen Knorpel und Knochen mit der hereditären Syphilis.

Ich habe bei Sr-Dogge III an den Wachstumsgrenzen einiger Knochen ebenfalls Veränderungen gesehen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Osteochondritis luetica darboten; sie zeigten aber ein ganz anderes Bild als die von Kassowitz beschriebenen Störungen an der Wachstumsgrenze. Während bei Kassowitz die Loslösung der Epiphysen auf einer vermehrten Einschmelzung von Knochengewebe beruhte, waren bei meinem Versuchstier die Spangen provisorisch verkalkten Knorpels wegen mangelnder Knochengewebsapposition eingebrochen, außerdem war die Knorpelverkalkung etwas unregelmäßig vor sich gegangen, an einigen Stellen war sie defekt, an anderen wieder abnorm stark und reichte wie bei der Lues hereditaria in unregelmäßiger Anordnung etwas höher als normal in die Knorpelwucherungsschicht hinauf.

Es ist bemerkenswert, daß sich nicht in allen Knochen des Kassowitzschen Versuchstieres gleich hochgradige Resorptionserscheinungen fanden, in einigen Knochen waren sogar Verdichtungserscheinungen wie bei der Verfütterung geringerer Phosphordosen vorhanden. Weiter ist von allergrößtem Interesse, daß es bei diesem Versuchstiere in den meisten Knochen zu einer fast völligen Ausfüllung der früheren Markhöhle durch ein sehr unregelmäßiges spongoides Knochengewebe gekommen ist, wie ich dies bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II beobachtet habe.

Diese Ausfüllung der Markhöhlen durch ein großmaschiges sehr unregelmäßiges Knochengewebe, das nicht den Charakter des enchondral entstandenen Knochengewebes zeigte, sondern dem periostalen Osteophytengewebe vollkommen entsprach, sah Kassowitz bei Hühnern auftreten, denen er, ausgehend von Dosen, die noch Verdichtungserscheinungen hervorriefen, im Laufe von 10 Wochen bis zu 4 Monaten allmählich höhere Phosphordosen verabreichte. Außer der Ausfüllung der Markhöhlen war gleichzeitig auf der Oberfläche der Diaphysen eine periostale Knochenwucherung erfolgt, in der Compacta waren die Resorptionserscheinungen vermehrt, und endlich war der Knorpel abnorm stark gewuchert und vascularisiert.

Die als Folge der Verfütterung hoher Phosphordosen auftretende Skelettveränderung hat also eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit derjenigen der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II und außerdem mit derjenigen, die Wegner erzielte, wenn er die Verfütterung minimaler Phosphordosen mit kalkarmer Nahrung kombinierte. Das letztere ist auch Kassowitz[1]) aufgefallen, denn er sagt: „daß man auch ohne diese Komplikation (gemeint ist die kalkarme Nahrung) einzig und allein durch größere Dosen von Phosphor sowohl bei Kaninchen, als auch ganz besonders leicht bei Hühnern imstande ist, einen entzündlichen Prozeß im Knochen, im ossifizierenden Knorpel, im Periost und im Knochenmark hervorzurufen, welcher in seiner mäßigen Entwicklung die frappanteste Ähnlichkeit mit der rachitischen Affektion darbietet, während bei einer Steigerung dieses entzündlichen Vorganges die Einschmelzungserscheinungen insbesondere an der Stelle des appositionellen Längenwachstums so sehr überwiegen, daß es zu einer Ablösung der Chondro-Epiphysen von den Diaphysen kommen kann".

Dieser Umstand, daß bei Verfütterung hoher Phosphordosen, solange der „entzündliche" Prozeß ein gewisses Maß nicht überschreitet, dasselbe rachitisähnliche Krankheitsbild entsteht, wie bei Verfütterung minimaler Phosphor- bzw. entsprechender Strontiumdosen und gleichzeitiger mangelnder Kalkzufuhr, weist bereits darauf hin, daß auch bei der durch hohe Phosphordosen erzeugten Skelettveränderung ein Kalkmangel im Spiele sein muß. Da die Versuchstiere aber gewöhnliches, nicht kalkarmes Futter erhielten, so ist es wohl am naheliegendsten anzunehmen, daß es bei der Verfütterung hoher Phosphordosen, ähnlich wie bei den Strontiumfütterungsversuchen, infolge der stärkeren Reizwirkung auf das osteogene Gewebe zu einer relativen Kalkarmut gekommen ist.

Die von Kassowitz konstatierte Tatsache, daß es bei höheren Phosphordosen plötzlich nicht mehr zu reinen Verdichtungserscheinungen im Skelett kommt, wie sie Wegner bei Verfütterung minimaler Phosphordosen beobachtete, sondern zu einem rachitisähnlichen Krank-

[1]) l. c. S. 56.

heitsprozeß mit Wucherungserscheinungen von seiten des Knorpels, des Periostes und des Knochenmarkes, beruht also lediglich darauf, daß mit steigender Phosphordosis die Knochengewebsvermehrung schließlich einen solchen Grad erreicht, daß die in der Nahrung vorhandenen Mengen von Kalk den gesteigerten Kalkbedarf nicht mehr decken können.

Bei der Verfütterung sehr hoher Phosphordosen kommt es schließlich zu einer vermehrten Einschmelzung, die vielleicht als eine Abwehrmaßregel des Organismus aufzufassen ist.

Ich möchte mich mit diesem Vergleich der Phosphor- und der Strontiumsklerose begnügen und verweise im übrigen auf meine Arbeit über Phosphorsklerose und Strontiumsklerose. Aus dem Gesagten geht bereits zur Genüge hervor, daß beide Skeletterkrankungen miteinander eng verwandt sind und mit der menschlichen Rachitis nichts zu tun haben. Beide Krankheitsprozesse sind charakterisiert durch eine hochgradige Sklerose des Skeletts, die dadurch zustande kommt, daß sowohl der Phosphor als auch das Strontium einen starken formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt. Der Ausfall der Knorpel- bzw. Knochenverkalkung, der die Ähnlichkeit mit der Rachitis bedingt, ist weder für die Strontiumsklerose noch für die Phosphorsklerose charakteristisch. Zu einer mangelhaften Knorpel- bzw. Knochenverkalkung kommt es vielmehr nur dann, wenn die Kalkzufuhr vermindert ist, oder wenn eine Nahrung mit normalem Kalkgehalt infolge eines hohen Grades der Sklerose zu einer relativ kalkarmen Nahrung wird. Bei der Strontiumsklerose tritt, wie bereits oben erwähnt, ein Kalkmangel schon sehr viel früher ein, weil größere Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden können, so daß es nicht gelingt durch Strontiumfütterung eine gleich hochgradige und eine gleichzeitig gut verkalkte Sklerose der Knochen zu erzeugen, wie durch Phosphorfütterung. Die weitgehende Übereinstimmung in dem anatomisch-pathologischen Bilde, das beide Krankheitsprozesse darbieten, ist aus der oben gegebenen Schilderung ersichtlich, so daß ich hier auf eine nochmalige Wiederholung der einzelnen Punkte verzichten kann.

Zum Schluß seien noch zwei nach meinen ersten beiden Publikationen erschienene Arbeiten erwähnt, die sich ebenfalls mit dem Einfluß des Strontiums auf das Skelett wachsender Tiere beschäftigen.

Die erste dieser beiden Arbeiten ist in direkter Abhängigkeit von meinen Strontiumfütterungsversuchen entstanden insofern, als Oehme[1]) ein Schüler Schmorls, die von Stoeltzner aufgestellte Theorie von der zweifachen Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum

[1]) l. c.

nachzuprüfen versucht hat, die sich auf einen früheren Versuch Stoeltzners mit kalkarmer Nahrung und die von mir angestellten Strontiumfütterungsversuche stützt; zu diesen gehörten auch die erst jetzt mitgeteilten, damals schon abgeschlossenen Versuche der vorliegenden Publikation.

Oehme hat 4 zu Beginn des Versuches 5 Wochen alte Hunde kalkarm ernährt, den einen ohne jede weitere Zugabe; bei dem zweiten wurde der zu seiner normalen Entwicklung nötige Kalk in Form von $Ca_3(PO_4)_2$ zugefüttert, und endlich die letzten beiden Tiere erhielten zu ihrer kalkarmen Nahrung solche Mengen von Strontium in Form von $SrHPO_4$, daß sie den Kalkbedarf der beiden Tiere noch etwas übertrafen.

Das Skelett des unter Zugabe von Calciumphosphat kalkarm ernährten Tieres verhielt sich ganz normal, das des allein kalkarm gefütterten Versuchstieres zeigte dieselben Veränderungen, wie sie von anderen Autoren bei der gleichen Versuchsanordnung beobachtet worden waren, nämlich eine hochgradige Osteoporose mit rachitisähnlichen Veränderungen an den Wachstumsgrenzen und am Periost. Und endlich zeigte das Skelett der beiden Tiere, bei denen der in der Nahrung fehlende Kalk durch Zugabe von Strontiumphosphat ersetzt worden war, in allen wesentlichen Punkten dasselbe Krankheitsbild wie ich es bereits in den ersten beiden Mitteilungen meiner Strontiumfütterungsversuche, speziell in der zweiten, geschildert habe (vgl. z. B. Fig. 2, Tafel V, meiner zweiten Mitteilung mit Fig. 2, Tafel VIII der Ohmeschen Publikation).

Auch mein Versuch, in dem ich ein Tier nach Aussetzen der Strontiumfütterung noch 8 Tage mit kalkreicher Nahrung gefüttert habe (Bulldogghund IV), wird durch einen ähnlichen Versuch Oehmes bestätigt. Oehme hat, als bei dem einen seiner kalkarm mit Strontium gefütterten Tiere der Versuch abgebrochen wurde, das andere Tier noch 14 Tage am Leben gelassen und bei diesem das Strontium zwar nicht ganz ausgesetzt, aber auf die Hälfte der bisherigen Menge vermindert und gleichzeitig Kalk in reichlichen Mengen zugefüttert. Durch Herabsetzen der Strontiumdosis und gleichzeitige reichliche Kalkzufuhr hat Oehme ähnliche Versuchsbedingungen geschaffen, wie bei Sr-Dogge IV der vorliegenden Publikation, bei der infolge der sehr kalkreichen Nahrung die Bedingungen für die Resorption des Strontiums sehr ungünstige waren, und infolgedessen eine Beeinflussung des Knochenwachstums durch das Strontium fast ganz unterblieben ist. Die Verringerung der Strontiumdosis und die gleichzeitige Zufuhr sehr reichlicher Kalkmengen kommt daher praktisch einem gänzlichen Fortlassen des Strontiums fast gleich. Oehme bestätigt die von mir gefundene Tatsache, daß nach Aussetzen der Strontiumfütterung und reichlicher Zugabe von Kalk erstens das enchondrale Knochenwachstum wieder in normaler Weise vor sich geht, und daß zweitens eine teilweise sekundäre Verkalkung des sklerotischen größtenteils unverkalkt gebliebenen Knochengewebes eintritt. Der Befund Oehmes weicht nur insofern von dem meinigen ab, als er als Folge der Calciumzufütterung neben der teilweisen Verkalkung lebhafte Resorptionserscheinungen beobachtet hat, die das vorher unter der Wirkung des Strontiums in vermehrter Menge neugebildete Knochengewebe, und zwar sowohl das unverkalkt gebliebene, als auch das sekundär in der Periode der kalkreichen Fütterung teilweise verkalkte, zerstören. Derartige Resorptionsvorgänge habe ich bei Bulldoggenhund IV nicht beobachtet.

Von den beiden unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm gefütterten Doggen meiner vorliegenden Publikation zeigt das bei Sr-Dogge I beobachtete Krankheitsbild eine fast völlige Übereinstimmung mit dem der beiden ebenso gefütterten Versuchstiere Oehmes, nur daß es bei meinem Versuchstier erst zum Schluß des Versuches, und nur am distalen Ende der Ulna und den jüngsten Teilen der Epi-

physenknochenkerne zu einem völligen Ausfall der Knorpelverkalkung gekommen ist, während dies bei den Oehmeschen Versuchstieren schon früher der Fall gewesen ist. Der Grund hierfür liegt wohl darin, daß bei den Oehmeschen Versuchstieren wahrscheinlich der Grad der Kalkarmut des Futters noch höher gewesen ist, und die verfütterten Strontiumdosen noch größere gewesen sind.

Ich stellte mit Genugtuung fest, daß Oehme meiner Auffassung, daß das Strontium im Knochensystem die Resorption stark verlangsamt und gleichzeitig die Apposition steigert, vollkommen zustimmt. Dagegen glaubt Oehme in der anatomischen Analyse der Skelettveränderungen in einigen Punkten von der von mir gegebenen Deutung abweichen zu müssen.

Was den Beginn der Sklerose innerhalb der während der Versuchsdauer neu entstandenen Spongiosa betrifft, so muß ich Oehme recht geben, wenn er annimmt, daß der Sklerosierungsprozeß — wenigstens bei Verfütterung höherer Phosphordosen — an der Wachstumsgrenze beginnt. Wie die verschiedene Dichte der einzelnen Strontiumschichten in der Spongiosa von Sr-Dogge I lehrt, ist der Grad der sich entwickelnden Spongiosasklerose sicher zum Teil abhängig von der Höhe der Strontiumdosis, die zur Zeit des Entstehens der betreffenden Spongiosaabschnitte verfüttert wurde.

Außerdem besteht aber zweifellos eine Abhängigkeit des Grades der Spongiosasklerose von dem Alter der betreffenden Spongiosaabschnitte. Die Strontiumwirkung macht sich nämlich nicht nur an der Wachstumsgrenze selbst geltend, sondern es ist auch die um die Spongiosaspangen erfolgende Apposition von Knochengewebe gegenüber der Norm gesteigert. Die hierdurch bedingte Sklerose wird noch dadurch erhöht, daß die normalerweise erfolgende Resorption eines Teiles der Spongiosabalken unterbleibt. Entsprechend ihrem jüngeren Alter kann die Apposition von Knochengewebe in den jüngsten Spongiosaabschnitten noch nicht denselben Grad erreicht haben, wie in den ältesten Abschnitten, wo sie am stärksten ausgebildet ist.

So erklärt es sich auch, daß bei Sr-Dogge I in den jüngsten Spongiosaabschnitten, die Spongiosasklerose eine allmähliche Abnahme nach der Wachstumsgrenze zu zeigt, an der es infolge der geringen Strontiumdosen, die das Tier die ganze letzte Zeit erhalten hatte, nicht mehr zur Ausbildung einer starken sklerotischen Schicht gekommen ist, wie vorher bei der Verfütterung größerer Mengen von Strontium. Mit einer reichlicheren Kalkzufuhr zum Schluß des Versuches kann diese Abnahme der Sklerose nach der Wachstumsgrenze zu bestimmt nicht in Verbindung gebracht werden, da es gerade zum Schlusse des Versuches bei diesem Tier am distalen Ende der Ulna und den jüngsten Abschnitten der Epiphysenknochenkerne zu einem völligen Ausfall der Knorpelverkalkung gekommen ist.

Dasselbe gilt für die Spongiosasklerose der Bulldogghunde II und III,

die entsprechend dem höheren Alter der betreffenden Spongiosaabschnitte an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse am stärksten ausgebildet ist und nach der Wachstumsgrenze zu allmählich abnimmt. Eine reichlichere Kalkzufuhr zum Schluß des Versuches war auch bei diesen Tieren nicht anzunehmen.

Bezüglich der zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen alten Spongiosa, muß ich, gestützt auf den Befund bei den 4 Kaninchen 22 bis 25, bei denen der Versuch nur 14 Tage dauerte, die Behauptung aufrecht erhalten, daß auch die alte Spongiosa, ebenso wie die alte Compacta nicht resorbiert wird und gerade in ihren ältesten Teilen zuerst von der Sklerose befallen wird, die von hier aus allmählich nach der Wachstumsgrenze fortschreitet, wo sich die Spongiosa noch ganz normal verhält. So weit sich das aus den Einschlüssen fertiger, gut verkalkter Spongiosabalken schließen läßt, die in die ältesten am stärksten sklerotischen Abschnitte eingebettet sind, scheint auch bei Sr-Dogge I und bei den 3 Bulldogghunden die alte Spongiosa ebenfalls nicht resorbiert, sondern gleichfalls von der Sklerose befallen worden zu sein.

Bei den 4 Kaninchen 22—25 habe ich an den Diaphysenenden eine Auftreibung beschrieben, die nicht an der Wachstumsgrenze selbst, sondern in einiger Entfernung von derselben lokalisiert ist, nämlich dort, wo innerhalb der Spongiosa die Sklerose begonnen hat. Der Annahme Oehmes, daß die Sklerose innerhalb der Spongiosa und die Auftreibung sich deshalb erst in einiger Entfernung von der Wachstumsgrenze findet, weil unter dem Einfluß einer späteren kalkreichen Ernährung der Prozeß der enchondralen Ossification zuletzt in normaler Weise vor sich gegangen und die ursprünglich an der Wachstumsgrenze selbst entstandene Sklerose und Auftreibung mehr in die Diaphyse hineingerückt ist, kann ich nach der Versuchsanordnung und dem Befunde bei den 4 Kaninchen nicht beipflichten (vgl. auch das auf S. 61 u. ff. Gesagte).

Bei Bulldogghund II und III zeigten die ganzen Diaphysenenden in großer Ausdehnung eine Auftreibung, die ihre größte Breite an der Wachstumsgrenze selbst erreichte (vgl. 2. Mitteil. S. 220). Ich stimme Oehme vollkommen zu, daß diese ausgedehnten Verbreiterungen der knöchernen Diaphysenenden auf das Stehenbleiben der ganzen während der Versuchsdauer entstandenen Spongiosa und die hierdurch bedingte Verlängerung der Metaphysen zurückzuführen sind.

Ich wende mich jetzt den Einwänden zu, die Oehme gegen die von Stoeltzner aufgestellte Theorie der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf den jeweiligen Kalkgehalt der Nahrung und die zweifache Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum erhoben hat.

In einer gleichzeitig mit Oehmes Arbeit erschienenen Publikation[1]) habe ich bereits ausführlich erörtert, daß wir uns nach den neueren Untersuchungen, die auch durch den Fütterungsversuch Oehmes mit kalkarmer Nahrung bestätigt werden, zwar das Zustandekommen dieser Selbststeuerung anders vorzustellen haben, als Stoeltzner dies auf Grund seines Versuches mit kalkarmer Nahrung tun mußte, daß aber im übrigen die Stoeltznersche Lehre von der Anpassung des Knochenwachstums an das jeweilige Kalkangebot auch heute noch zu Recht besteht.

Bei Kalkmangel in der Nahrung werden nicht Knochen gebildet, deren Knochengewebe an Menge der Norm entspricht, das aber wegen Kalkmangels größtenteils unverkalkt bleiben müßte, sondern es tritt eine weitgehende Anpassung des Knochenwachstums an die zu geringe Kalkzufuhr ein. Es wird nämlich bei Kalkmangel in der Nahrung durch gesteigerten Umbau und vermehrte Einschmelzung alten Knochengewebes ein immer lockererer Knochen gebildet, dessen Knochengewebe an Menge so vermindert ist, daß es mit den in der Nahrung noch zugeführten und durch gesteigerte Resorption von verkalktem Knochen frei werdenden Kalkmengen noch verkalkt werden kann. Es besteht also tatsächlich, wie von Stoeltzner angenommen wird, eine auf das Calcium eingestellte Selbststeuerung des Knochenwachstums, die bewirkt, daß es trotz Kalkmangels, solange dieser nicht zu hochgradig ist und nicht zu lange anhält, nicht zu einem Auftreten unverkalkten Knochengewebes kommt. Abgesehen davon, daß das Calcium die Fähigkeit besitzt, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren, kommt ihm also noch eine zweite Bedeutung für das Knochenwachstum dadurch zu, daß die Menge des zu produzierenden Knochengewebes von dem jeweiligen Kalkangebot abhängig ist.

Wie weiter oben ausgeführt, kommt diese zweite Funktion des Calciums auch dem Strontium zu. Wenn nämlich der fehlende Kalk durch Strontium substituiert wird, so werden Knochen gebildet, deren Knochengewebe gegenüber den porotischen Knochen bei allein kalkarmer Nahrung an Menge ähnlich vermehrt ist, wie bei kalkreicher Nahrung und sogar darüber hinaus, dagegen besitzt das Strontium die zweite Funktion des Calciums, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren nur in sehr unvollkommenem Maße.

Zur Erklärung der durch das Strontium bewirkten Steigerung der Apposition habe ich mit Stoeltzner angenommen, daß das Strontium das osteogene Gewebe direkt reizt und in eine stärkere Tätigkeit versetzt. Oehme lehnt diese Deutung ab und glaubt, daß das Strontium die knochenbildenden Zellen lediglich empfindlicher macht für Reize und ihre Wachstumsfähigkeit steigert. Die knochenbildenden Zellen

[1]) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6**. 1910.

sollen unter der Wirkung des Strontiums auf Reize mit viel stärkerem Ausschlag, mit viel lebhafterer Wucherung und Knochenbildung als normalerweise antworten.

Diese Deutung der Strontiumwirkung würde annehmbar sein, wenn das gesteigerte Knochenwachstum nur dort vor sich gehen würde, wo bereits ohne Strontiumwirkung unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente, eine Tendenz zur Knochenanbildung besteht. Dies ist aber nicht der Fall.

Bei allein kalkarmer Nahrung kommt es regelmäßig zu einer hochgradigen Osteoporose. Unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente besteht also bei kalkarmer Nahrung die Tendenz, durch hochgradige Resorption einen Knochen zu schaffen, dessen Knochengewebe an Menge so verringert ist, daß es mit den geringen noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen ganz verkalkt werden kann. Nach den Gesetzen der Mechanik ist diese Art der Anpassung des Knochenwachstums an ein zu geringes Kalkangebot als zweckmäßig zu bezeichnen. Wenn nun der in der Nahrung fehlende Kalk durch Strontium ersetzt wird, so erfolgt eine völlige Umkehr des bisherigen zweckmäßigen Bauplanes, es entsteht eine Osteosklerose; statt der bei Kalkmangel bestehenden Tendenz zum Abbau ist die Resorption verlangsamt und die Apposition gesteigert.

Gerade an den Stellen, an denen bei Kalkmangel allein unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente vermehrte Resorptionserscheinungen auftreten, also sozusagen eine negative Wachstumstendenz besteht, kommt es, wenn bei kalkarmer Nahrung Strontium zugegeben wird, zu einer vermehrten Knochengewebsapposition. Es läßt sich dies sehr schön an den Röhrenknochen von Sr-Dogge II verfolgen, wo als Folge der kalkarmen Nahrung die Knochengewebseinschmelzung in der alten Compacta gesteigert war; hier ist unter der Wirkung des Strontiums sekundär eine Ausfüllung der Resorptionsräume durch dichtes osteoides Knochengewebe erfolgt. An der Grenze der Diaphysen gegen die Metaphysen, wo normalerweise auch ein negativer Wachstumsreiz besteht, ist bei Strontiumfütterung die Resorption der Spongiosa fast aufgehoben, und bei den meisten meiner Versuchstiere ist die Knochengewebsapposition gerade dort am stärksten gesteigert. Auch an der Innenfläche der Corticalis und im Markraum selbst, wo normalerweise ebenfalls ein negativer Wachstumsreiz besteht, ist unter dem Einfluß des Strontiums die Resorption verlangsamt und eine Wucherung des Endostes eingetreten.

Wenn wir an Stellen, an denen ohne Strontiumzugabe unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente eine negative Wachstumstendenz besteht, durch die Wirkung des Strontiums eine vermehrte Knochengewebsneubildung eintreten sehen, so kann dies

nicht dadurch erklärt werden, daß das Strontium nur die Wachstumsfähigkeit der knochenbildenden Zellen steigert. Das Wachstum müßte dann immer in derselben Richtung wie vorher gesteigert sein, was nicht der Fall ist, vielmehr weicht unter der Wirkung des Strontiums das Knochenwachstum von dem Bauplan ab, der durch die gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente bedingt wird. Diese Änderung des Wachstumsmodus wird meines Erachtens am besten durch die Annahme erklärt, daß das Strontium neben der Verlangsamung der Resorption einen starken formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt, der auch an Stellen, an denen sonst eine negative Wachstumstendenz vorhanden ist, zu einer vermehrten Knochenneubildung führen kann. Dort, wo schon ohne Strontiumzugabe eine positive Wachstumstendenz besteht, erfährt diese durch den gleichgerichteten formativen Reiz des Strontiums noch eine Steigerung, so daß beispielsweise an den durch den Zug der Muskeln, Sehnen und Fascien mechanisch besonders beanspruchten Stellen die periostalen Knochengewebswucherungen eine ganz enorme Ausdehnung erreichen können. Die Steigerung der Apposition ist aber nicht nur auf solche mechanisch besonders beanspruchten Stellen beschränkt, vielmehr kommt es unter dem Einfluß des Strontiums im ganzen Skelett nicht wie bei allein kalkarmer Nahrung zu einer starken Verminderung der Knochengewebsmenge, sondern zu einer hochgradigen Osteosklerose, die nur zum Teil auf einer Verlangsamung der Resorption beruht, im übrigen aber auf die Steigerung der Apposition durch den formativen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe zurückzuführen ist. Die Apposition ist also nicht, wie Oehme annimmt, nur lokal gesteigert.

In Anbetracht dessen, daß nach der Stoeltznerschen Theorie dem Calcium ein ähnlicher Wachstumsreiz auf das osteogene Gewebe zukommen soll, wie dem Strontium, hat Oehme versucht, durch gleichzeitige Darreichung reichlicher Kalkmengen eine Summierung der Reizwirkung des Calciums und des Strontiums auf das osteogene Gewebe zu erzielen. Daß es zu einer Summierung beider Reizwirkungen kommen würde, war bereits nach dem verschiedenen Grade der Sklerose, den die neugeborenen Kaninchen meiner ersten Mitteilung darboten, nicht zu erwarten, da bei diesen, je mehr Calcium auf die Knochen übergegangen war, die Strontiumwirkung um so stärker zurücktrat. Wie meine Strontiumfütterungsversuche bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung lehren, kommt es aus dem Grunde nicht zu einer Summierung beider Reizwirkungen, weil größere Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden können, und daher, je mehr Calcium gleichzeitig im Verhältnis zum Strontium in der Nahrung vorhanden ist, die Bedingungen für eine Substitution des Calciums durch das Strontium um so ungünstiger werden. Wenn also Oehme bei einer

solchen Versuchsanordnung durch gleichzeitige reichliche Kalkzufuhr eine Zunahme der Sklerose nicht auftreten sah, so spricht dies keineswegs gegen die von Stoeltzner beiden Elementen zugeschriebene Reizwirkung auf das osteogene Gewebe. Oehme hat in seinem Versuch die Bedingungen für eine Resorption von Strontium noch dadurch sehr ungünstig gestaltet, daß er nur die Hälfte der bis dahin verfütterten Strontiummenge gab, und hierdurch bei gleichzeitig sehr reichlicher Kalkzufuhr eine Versuchsanordnung geschaffen hat, die praktisch einem völligen Fortlassen des Strontiums fast gleich kommt.

Während ich selbst nach Fortlassen des Strontiums bei kalkreicher Ernährung eine nachträgliche Verkalkung der vorher unter der Strontiumwirkung gebildeten großen Mengen überwiegend unverkalkt gebliebenen Knochengewebes, aber keine vermehrten Resorptionserscheinungen beobachtet habe, sah Oehme bei ähnlicher Versuchsanordnung unter dem Einfluß einer kalkreichen Ernährung eine vermehrte Einschmelzung des sklerotischen Knochengewebes eintreten. Wenn hier unter dem Einfluß nachträglicher kalkreicher Ernährung eine vermehrte Knochengewebsresorption eingesetzt hat, so kann auch dies nicht gegen die von Stoeltzner aufgestellte Theorie der Selbststeuerung des Knochenwachstums bzw. der zweifachen Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum sprechen, sondern gerade weil die Selbststeuerung des Knochenwachstums auf das Calcium eingestellt ist, so daß es normalerweise auch bei Kalkmangel nicht zu dem Auftreten größerer Mengen osteoiden Knochengewebes kommt, zeigt der Organismus nach dem Fortlassen des Strontiums bei kalkreicher Ernährung das Bestreben, die Knochengewebsmenge wieder einem normalen Kalkangebot anzupassen. Hierzu ist, da der Organismus unter der Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe von dem normalen Wachstumsmodus der Knochen, wie er durch die gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente bedingt wird, sehr erheblich abgewichen ist, ein völliger Umbau des Knochens notwendig.

Endlich beruft sich Oehme noch auf den von W. Heubner[1]) und Lipschütz[2]) erhobenen Einwand gegen die Stoeltznersche Theorie von der zweifachen Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum. Heubner und Lipschütz sehen nämlich in ihren Fütterungsversuchen mit phosphorarmer Nahrung bei genügender Kalkzufuhr die eigentliche Probe auf die Richtigkeit der Stoeltznerschen Theorie, weil hier eine exakte Trennung der postulierten beiden Komponenten der Calciumwirkung vorgenommen ist. Wegen Mangels an Phosphat-Ionen

[1]) W. Heubner, Versuche über den Phosphorumsatz des wachsenden Organismus. Verhandl. der 26. Vers. d. Ges. f. Kinderheilk. Salzburg 1909.

[2]) A. Lipschütz, Untersuchungen über den Phosphorhaushalt des wachsenden Hundes. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 238. 1910.

kann das Calcium sich in der osteoiden Substanz nicht ablagern, dagegen wohl die ihm von Stoeltzner zugeschriebene Reizwirkung auf das osteogene Gewebe geltend machen, so daß bei einem Versuch mit phosphorarmer Ernährung eine über das normale hinausgehende Menge unverkalkter Knochensubstanz zu erwarten wäre.

Ich kann diesen Schluß als zwingend nicht anerkennen. Wenn es bei phosphorarmer Ernährung nicht zu dem Auftreten abnormer Mengen osteoiden Knochengewebes gekommen ist, so beweist dies nur, daß, wenn die zweite für die Verkalkung der Knochen notwendige Komponente, die Phosphorsäure, in zu geringem Maße vorhanden ist, eine ähnliche Anpassung der Knochengewebsmenge an das zu geringe Phosphorangebot zustande kommt, wie bei Kalkmangel in der Nahrung an das zu geringe Kalkangebot; das eine schließt aber das andere nicht aus. Die aus den Versuchen von Heubner und Lipschütz sich ergebende äußerst wichtige Tatsache, daß das Knochenwachstum auch von dem jeweiligen Phosphorangebot abhängig ist, findet eine gewisse Bestätigung durch Versuche Wegners. Dieser hat nämlich nicht nur nach der Fütterung minimaler Dosen elementaren Phosphors, sondern auch nach Verfütterung von phosphoriger Säure und von Phosphorsäure allerdings in Gaben, die das 800—1000fache der von ihm verfütterten Phosphordosen betrugen, bei wachsenden Tieren eine Verdichtung der während der Versuchsdauer neugebildeten Knochensubstanz beobachtet.

Der zweite Autor, der sich nach mir mit dem Einfluß des Strontiums auf das Skelett wachsender Tiere beschäftigt hat, ist Cagnetto[1]). Über die experimentellen Untersuchungen Cagnettos liegt mir nur ein kurzer Bericht über einen Vortrag vor, den dieser Autor auf dem ersten internationalen Pathologenkongreß im Jahre 1911 in Turin gehalten hat. Ob Cagnetto meine beiden ersten im Jahre 1909 erschienenen Mitteilungen bekannt gewesen sind, ist aus dem Bericht nicht ersichtlich.

Als Folge von Strontiumfütterungen an wachsende Tiere beobachtete Cagnetto gleich mir eine schwere Skeletterkrankung, die er wegen der Ähnlichkeit sowohl bezüglich des pathologisch-anatomischen Krankheitsbildes, als auch des chemischen Verhaltens der Knochen ebenfalls mit der menschlichen Rachitis vergleicht.

In Anbetracht der großen Ähnlichkeit beider Krankheitsprozesse stellte Cagnetto noch Untersuchungen darüber an, ob auch der Repa-

[1]) G. Cagnetto, Lesioni tardive dello scheletro in seguito a sospensione di lungo trattamento con sali di stronzio e loro rapporto con le alterazioni nel ricambio del calcio. Atti del I. Congresso internationale dei Patologi. Torino 2.—5. Oktober 1911. Torino 1912. p. 298.

rationsprozeß bei beiden in gleicher Weise verläuft. Mit dieser Frage beschäftigte sich der mir vorliegende Vortrag Cagnettos.

Als Versuchstiere wurden ganz junge Hühner und weiße Ratten verwendet, bei denen nach lange Zeit hindurch fortgesetzter Strontiumfütterung das Strontium ausgesetzt wurde. Die längste Beobachtungszeit nach dem Fortlassen des Strontiums betrug damals 36 Tage. Nach dem Aussetzen des Strontiums erhielten die Versuchstiere ein kalkreiches Futter; ob während der Strontiumfütterung ebenfalls eine kalkreiche Nahrung gegeben wurde, und in welchen Mengen das Strontium verabfolgt worden war, wird in dem kurzen Bericht nicht gesagt.

Abgesehen davon, daß an den Wachstumsgrenzen und im Mark wieder normale Verhältnisse Platz griffen, beobachtete Cagnetto als wichtigste Folge des Aussetzens der Strontiumfütterung, daß das massenhafte osteoide Knochengewebe trotz der kalkreichen Ernährung nicht verkalkte, sondern zum größten Teil zerstört wurde, und zwar wurde die Knochengewebsmenge durch die vermehrte Einschmelzung nicht nur auf das physiologische Maß reduziert, sondern weit darüber hinaus, so daß es zu einer hochgradigen Porose der vorher sklerotischen Knochen kam. Cagnetto gibt aber selbst an, daß diese sekundäre Osteoporose nur bei denjenigen Tieren einen höheren Grad erreichte, die infolge des vorhergegangenen Versuches in ihrem Ernährungszustande am meisten heruntergekommen waren, während sie weniger stark ausgebildet war, wenn der Ernährungszustand der Tiere sich rasch besserte.

Während die Abheilung der Rachitis damit beginnt, daß zunächst das unverkalkt gebliebene und in vermehrter Menge vorhandene rachitische Knochengewebe kalkaufnahmefähig wird und verkalkt, so daß bei abheilender Rachitis anfangs abnorm dicke sklerotische Knochen entstehen, und erst später durch allmählichen Umbau und Resorption die Knochengewebsmenge auf das physiologische Maß reduziert wird, kam es in den Versuchen Cagnettos bei der Strontiumsklerose nach dem Aussetzen des Strontiums trotz kalkreicher Ernährung nicht zu einer Verkalkung des osteoiden Gewebes, sondern zu einer vermehrten Einschmelzung desselben und sogar zu einer hochgradigen Osteoporose.

Wie Cagnetto annimmt, bleibt das vorher unter der Wirkung des Strontiums entstandene osteoide Knochengewebe trotz reichlicher Kalkzufuhr unverkalkt, weil es nicht imstande ist, den Kalk zu deponieren. Nach meinen Untersuchungen ist das Gegenteil der Fall, denn erstens bleibt bereits das während der Strontiumfütterung neugebildete Knochengewebe nicht ganz unverkalkt, sondern es verkalkt in dem Maße als noch Kalk resorbiert wird; es kann sogar, wenn nur wenig Calcium durch Strontium substituiert wird, noch zur Ausbildung sklerotischer und doch vollständig verkalkter Knochen kommen (3. Wurf der Kaninchenmutter II), wenn auch dann die Sklerose infolge der geringeren zur Resorption kommenden Mengen von Strontium viel geringer ist. Zweitens habe ich bei Bulldogghund IV nach dem Aussetzen der Strontiumfütterung bei kalkreicher Ernährung eine sehr erhebliche nachträgliche Verkalkung des osteoiden Knochengewebes sowohl in der Corticalis als auch in der osteoidsklerotischen Spongiosa beobachtet; ver-

mehrte Einschmelzungserscheinungen fehlten. Auch mit dem einen Versuch Oehmes, in dem bei Herabsetzung der Strontiumdosis 14 Tage lang reichlich Kalk verabfolgt wurde, steht diese Anschauung Cagnettos in Widerspruch. Oehme beobachtete nämlich bei dieser Versuchsanordnung gleich mir eine teilweise nachträgliche Verkalkung des osteoiden Knochengewebes.

Außer der Anverkalkung hatte aber Oehme in dem erwähnten Versuch als Folge der kalkreichen Fütterung das Einsetzen von Erscheinungen einer gesteigerten Resorption beobachtet, die ich, nach allerdings nur 8 Tage langem Aussetzen des Strontiums, bei Bulldogghund IV vermißt habe. Diese Beobachtung Oehmes findet ihre Bestätigung durch die Versuche Cagnettos, in denen es nach dem Fortlassen des Strontiums bei kalkreicher Ernährung schließlich sogar zu einer hochgradigen Osteoporose gekommen war.

Etwas ganz Ähnliches habe ich bei der kongenitalen Strontiumsklerose in den Knochen einiger neugeborener Kaninchen beobachtet und in der 1. Mitteilung[1]) beschrieben. Besonders bei Kaninchen 5 fanden sich hochgradige Resorptionserscheinungen im ganzen Skelett, die offenbar erst sekundär eingesetzt und das vorher sklerotische Knochengewebe zum größten Teil zerstört hatten. Dementsprechend habe ich damals bei Kaninchen 5 von einer sekundären Porose gesprochen, und diese als einen über das Ziel hinausschießenden Reparationsprozeß gedeutet. Die nach Aussetzen der Strontiumfütterung erfolgende hochgradige Einschmelzung und Zerstörung der vorher sklerotischen Knochen in den Versuchen Cagnettos ist wohl ebenso aufzufassen.

Wie oben bei dem Vergleich der Strontiumsklerose mit der menschlichen Rachitis bereits ausgeführt wurde, können beide Krankheitsprozesse nicht miteinander identifiziert werden, vielmehr gleicht die Strontiumsklerose am meisten der Phosphorsklerose. Auf Grund meiner Untersuchungen kann ich die Anschauung Cagnettos, daß das osteoide Knochengewebe der Strontiumsklerose nicht kalkaufnahmefähig ist, nicht bestätigen; dasselbe zeigt auch der eine Versuch Oehmes mit nachträglicher reichlicher Kalkzufuhr. Gerade durch die Kalkaufnahmefähigkeit unterscheidet sich das bei Strontiumfütterungen auftretende osteoide Gewebe von dem rachitischen, das trotz reichlicher Zufuhr und Resorption von Kalk nicht imstande ist, sich mit Kalksalzen zu imprägnieren. Auch der verschiedene Ablauf des Reparationsprozesses bei beiden Krankheiten, wie er durch Cagnetto festgestellt wurde, spricht, soweit er überhaupt einen Schluß in dieser Richtung zuläßt, jedenfalls nicht für eine Identität der Strontiumsklerose und der menschlichen Rachitis.

[1]) Vgl. 1. Mitteilung l. c. S. 507 und 549.

Da, wie oben ausgeführt, das Strontium bezüglich seiner Wirkung auf das Knochengewebe mit dem Phosphor eine sehr große Ähnlichkeit hat, schien die Möglichkeit gegeben, das Strontium bei den gleichen Knochenerkrankungen therapeutisch zu verwenden, bei denen bisher die Phosphortherapie üblich war, vor allem bei Rachitis. Wegen der im Vergleich zum Phosphor sehr geringen Giftwirkung des Strontiums würde ein solcher Ersatz des Phosphors durch das Strontium von größtem Vorteil gewesen sein.

Der günstige Einfluß des Phosphors auf den rachitischen Krankheitsprozeß beruht aber, wie ich a. a. O.[1]) ausführlich erörtert habe, nicht, wie Kassowitz[2]), der Urheber der Phosphortherapie bei Rachitis angenommen hatte, auf der sklerosierenden Wirkung des Phosphors, sondern darauf, daß der Phosphor die den rachitischen Krankheitsprozeß bedingende Störung des intermediären Stoffwechsels in dem Sinne günstig beeinflußt, daß das vorher nicht kalkaufnahmefähige rachitische Knochengewebe in den Stand gesetzt wird, sich mit Kalksalzen zu imprägnieren. Nach den Untersuchungen von Schabad[3]) scheint übrigens selbst diese Wirkung dem Phosphor nur in Verbindung mit dem Lebertran zuzukommen, dessen günstigen Einfluß auf die Kalkaufnahmefähigkeit des rachitischen Knochengewebes er steigert.

Abgesehen davon, daß die Heilwirkung des Phosphors bei Rachitis gar nicht auf den sklerosierenden Einfluß desselben auf das Knochengewebe zurückzuführen ist, erscheint es aussichtslos, eine Heilung der Rachitis durch eine Sklerosierung der Knochen erzielen zu wollen, da die rachitische Erkrankung der Knochen nicht auf einem Mangel an Knochengewebe, sondern auf einem Ausbleiben der Verkalkung beruht. Da kein Grund zu der Annahme vorhanden ist, daß das Strontium die Kalkaufnahmefähigkeit des rachitischen Knochengewebes in ähnlich günstiger Weise beeinflußt, wie der Phosphor-Lebertran, so ist zu erwarten, daß bei bestehender Rachitis auch das Knochengewebe einer künstlich durch Strontium erzeugten Sklerose unverkalkt bleibt.

Eine therapeutische Verwendung des Strontiums bei Rachitis erscheint demnach unzweckmäßig, dagegen muß das Strontium wegen seiner die Resorption hemmenden und die Apposition steigernden Wirkung bei allen denjenigen krankhaften Zuständen des Knochengewebes mit Vorteil verwendet werden können, bei denen infolge einer vermehrten Knochengewebseinschmelzung oder einer mangelhaften Apposition die

[1]) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6**, 1910.

[2]) M. Kassowitz, Die Phosphorbehandlung der Rachitis. Zeitschr. f. klin. Medizin **7**. 1884.

[3]) I. A. Schabad, Phosphor, Lebertran und Sesamöl in der Therapie der Rachitis. Zeitschr. f. klin. Medizin **69**. 1910.

Knochengewebsmenge abnorm gering ist, und deshalb die Erzeugung einer Sklerose wünschenswert erscheint.

Für eine therapeutische Verwendung des Strontiums kämen deshalb Zustände von Osteoporose, und vor allem mangelhafte Callusbildung in Frage. Besonders aussichtsreich erschien mir die Strontiumtherapie bei der Osteogenesis imperfecta (Osteopsathyrosis), die auf eine mangelhafte Apposition bei normaler, vielleicht sogar gesteigerter Resorption zurückzuführen ist. Ein Erfolg der Strontiumtherapie bei der Osteopsathyrosis wäre um so wertvoller gewesen, als wir für diese Erkrankung eine befriedigende Therapie bisher noch nicht besitzen.

Bei der praktischen Durchführung der Strontiumtherapie war zu berücksichtigen, daß die Strontiumsklerose um so stärker zurücktritt, je mehr gleichzeitig Kalk zugeführt wird: am stärksten ist die Sklerose bei kalkarmer Nahrung, bei sehr kalkreicher Nahrung kommt die Strontiumwirkung fast gar nicht mehr zur Geltung. Es beruht dies, wie oben ausgeführt wurde, darauf, daß die Resorption erheblicher Mengen von Strontium wahrscheinlich nur auf Kosten des Calciums möglich ist. Infolgedessen wird zwar, je mehr Calcium durch Strontium substituiert wird, die Sklerose um so stärker, aber gleichzeitig bleibt das Knochengewebe zum größten Teil unverkalkt, und zwar entspricht der Grad der Kalkverarmung des Skeletts nicht der geringeren Resorption von Kalk, sondern es entwickelt sich infolge der durch die Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe bedingten Steigerung der Knochengewebsneubildung, je mehr Strontium resorbiert wird, ein um so höherer Grad relativer Kalkarmut.

Es gibt aber, wie z. B. der 3. Wurf der Kaninchenmutter II und wenn auch nicht in demselben Maße der Befund bei Sr-Dogge III lehrt, sozusagen ein gewisses Optimum des Mengenverhältnisses zwischen Calcium und Strontium, bei dem nur so viel Calcium durch Strontium substituiert wird, daß durch die geringen Mengen resorbierten Strontiums nur ein solcher Grad von Sklerose erzeugt wird, daß alles Knochengewebe mit den noch zur Resorption gekommenen Kalkmengen vollständig verkalkt werden kann.

Hiernach würde sich bei niedrigen Strontiumdosen und nicht besonders kalkreicher Ernährung noch eine, wenn auch nicht sehr hochgradige Sklerose erzeugen lassen, deren Knochengewebe gut verkalkt ist.

Ein sehr viel höherer Grad von Sklerose mußte sich aber erzielen lassen, wenn man zuerst bei nicht besonders kalkreicher oder gar kalkarmer Kost durch hohe Strontiumdosen eine starke Vermehrung des Knochengewebes hervorruft, das zunächst wegen Kalkmangels größtenteils unverkalkt bleibt. Da dieses osteoide Knochengewebe kalkaufnahmefähig ist, und, wie ich auf Grund des bei Bulldogghund IV angestellten Versuches annehmen mußte, bei nachträglicher Kalkzufuhr

auch verkalkt, so mußte es gelingen, durch spätere kalkreiche Ernährung das in der Periode der Strontiumfütterung massenhaft neugebildete, aber nur infolge Kalkmangels unverkalkt gebliebene Knochengewebe sekundär zur Verkalkung zu bringen.

Diesen zweiten Weg habe ich, da er einen sehr viel stärkeren Erfolg versprach, in einer früheren Arbeit[1]) für die Durchführung der Strontiumtherapie empfohlen.

Wegen Mangels an geeigneten Fällen habe ich selbst bis jetzt noch keine therapeutischen Versuche mit Strontium anstellen können. Inzwischen ist dies aber von anderer Seite geschehen; in einer soeben erschienenen Arbeit berichtet nämlich Scholz[2]) über einen Fall von Osteopsathyrosis, den er mit Strontium behandelt hat.

Es handelte sich um ein $1^1/_2$ Jahr altes Kind, das Zeichen einer mäßigen Rachitis darbot und in Behandlung kam, weil es noch nicht stehen konnte. Im Laufe des ersten Jahres der Beobachtung erlitt das Kind 6 Spontanfrakturen, die eine außerordentlich schnelle relative Heilung zeigten. Im Röntgenbild erwies sich die Corticalis als mangelhaft entwickelt, die Oberschenkel waren verschieden stark gebogen, am Becken bestand eine besonders in der letzten Zeit deutlich gewordene osteomalacische Impression, die Knorpelknochengrenzen waren scharf, was zu Beginn der Beobachtung nicht der Fall gewesen war.

Nachdem andere therapeutische Maßnahmen versagt hatten, wurde mit der Strontiumtherapie begonnen. Es wurde 5 Wochen lang bei durchaus nicht kalkarmer Kost Strontium in ziemlich hohen Dosen gegeben, und zwar anfangs 2 g, dann 3 g und zuletzt sogar 4 g Strontium lacticum p. d. Drei Wochen nach Beginn der Strontiumtherapie war noch eine Spontanfraktur eingetreten, im übrigen waren während der Verabreichung des Strontiums, wie nach meinen Tierexperimenten zu erwarten war, infolge vermehrter periostaler Auflagerungen die Knochen plumper geworden, die Callusbildung an den Frakturstellen war ebenfalls vermehrt und die unteren Extremitäten waren gegen früher biegsamer geworden. Dann wurde das Strontium ausgesetzt und mit der Darreichung von Calcium lacticum in Dosen von anfangs 3, dann 4 g p. d. begonnen. Elf Tage nach dem Aussetzen der Strontiumtherapie trat eine Fraktur am linken Oberschenkel ein. Als nach 4wöchentlicher Darreichung von Calcium lacticum sich wieder eine Fraktur des linken Oberschenkels ereignete, wurde nochmals die Strontiumtherapie eingeleitet und abwechselnd mit der Darreichung von Calcium lacticum noch 14 Tage fortgesetzt, ohne daß eine Verminderung der Knochenbrüchigkeit eingetreten wäre. Es wurde deshalb von einer weiteren Strontium- bzw. Calciumtherapie abgesehen.

In den folgenden 3 Monaten erhielt das Kind als Nahrung rohe Ziegenmilch und gemischte Kost. Der Knochenstatus blieb bei diesem Regime unverändert. Dann wurde 4 Monate hindurch nach dem Vorgange von Cramer bei Osteomalacie eine Ernährung mit der Milch einer kastrierten Ziege durchgeführt, unter welcher Behandlung eine gewisse Besserung einsetzte und eine Konsolidierung der Oberschenkelfrakturen erfolgte, wenn auch die Geschweiftheit des Knochens und die Dünne seiner Corticalis sowie die osteomalacische Impression des Beckens nicht erlaubte, von einer Heilung des Krankheitszustandes zu sprechen. Im Laufstuhl begann das Kind sich auf die Beine zu stellen und sich fortzubewegen.

---

[1]) Ergebnisse d. inn. Medizin u. Kinderheilk. **6**, 191. 1910.

[2]) L. Scholz, Über Osteopsathyrosis, ein Beitrag zur Wirkung des Strontiums beim Menschen. Jahrb. f. Kinderheilk. **76**, 30. 1912.

Hiernach wurde nochmals ein Versuch mit der Strontiumtherapie gemacht und für 12 Tage Strontium lacticum diesmal in sehr hohen Dosen (5 g pro die) verabfolgt mit dem Resultat, daß eine zunehmende Mattigkeit und Ängstlichkeit beim Laufen im Laufstuhl eintrat und starke Schmerzen sich einstellten.

Das Resultat der von Scholz durchgeführten Strontiumtherapie war also keineswegs günstig, doch glaube ich, daß wir noch keinen Grund haben, die Strontiumtherapie bei der Osteopsathyrosis deshalb ganz zu verwerfen.

Zunächst handelte es sich nämlich in dem Fall von Scholz um ein rachitisches Kind. Es wird zwar angegeben, daß im Röntgenbilde die vorher unscharfe Knorpelknochengrenze um die Zeit, als mit der Strontiumtherapie begonnen wurde, bereits ein normales Verhalten zeigte. Scholz selbst scheint es aber trotzdem nicht ganz ablehnen zu wollen, daß in seinem Falle doch Beziehungen zur Rachitis bestehen. Es würde dann das Kalklosbleiben des unter der Strontiumwirkung neugebildeten Knochengewebes trotz nachträglicher reichlicher Kalkzufuhr ohne weiteres verständlich sein; vielleicht ist auch die Besserung des Krankheitszustandes unter Verabreichung der Milch der kastrierten Ziege ebenfalls auf eine günstige Beeinflussung des rachitischen Krankheitsprozesses zurückzuführen. Höchst wahrscheinlich handelt es sich also um einen Fall von Osteopsathyrosis, dessen besonders schwerer Verlauf durch eine Komplikation mit Rachitis bedingt war.

Was die Art der Durchführung der Strontium-Therapie in dem vorliegenden Fall betrifft, so ist darüber folgendes zu sagen.

Bei der von mir empfohlenen Methode der Durchführung der Strontiumtherapie wird zunächst durch die Darreichung hoher Strontiumdosen eine Sklerose erzeugt, deren Knochengewebe aber, solange die Strontiumfütterung fortgesetzt wird, wegen der geringeren Resorption von Kalk größtenteils unverkalkt bleiben muß; das ist gewiß ein Nachteil, aber immerhin muß bereits die vermehrte Anbildung osteoider Substanz die Knochenbrüchigkeit herabsetzen und gerade dieses das Krankheitsbild der Osteopsathyrosis beherrschende Symptom bessern. Diese Verabreichung hoher Strontiumdosen darf natürlich nur relativ kurze Zeit fortgesetzt werden, weil sich sonst als Folge der Strontiumfütterung eine neue schwere Skelettveränderung ausbildet, wie bei der vorher knochengesunden Sr-Dogge I, die bei kalkarmer Ernährung und Verfütterung relativ geringerer Mengen von Strontium bereits nach 45 Tagen einen bedenklichen Krankheitszustand zeigte.

Scholz hat bei gewöhnlicher nicht besonders kalkarmer Kost Strontium in hohen Dosen, im ersten Versuch bis zu 4 g Strontium lacticum pro die, gegeben. Da wahrscheinlich größere Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden können, und die Bedingungen für die Resorption des Strontiums um so günstiger werden,

je weniger Calcium die Nahrung im Verhältnis zum Strontium enthält, so ist es hier bei den hohen Strontiumdosen, die bei gewöhnlicher Nahrung verabfolgt wurden, ähnlich wie bei kalkarmer Nahrung und geringen Strontiumdosen zur Resorption erheblicher Mengen von Strontium auf Kosten des Calciums gekommen. Dementsprechend ist es wie im Tierversuch (Sr-Dogge I) unter der Wirkung des Strontiums zu einer hochgradigen Knochengewebsneubildung gekommen, die zunächst wegen Kalkmangels unverkalkt bleiben mußte.

Es ist also tatsächlich durch die Darreichung hoher Strontiumdosen eine enorm gesteigerte Knochengewebsneubildung, die bei der Osteopsathyrosis gerade zu wünschen übrig läßt, erreicht worden.

In Anbetracht der hochgradigen Skelettveränderungen und des schweren Krankheitsbildes, das die Sr-Dogge I darbot, erscheint es aber nicht unbedenklich, es erst zu einer derartig hochgradigen Sklerose kommen zu lassen, wie sie Scholz durch 5 Wochen lang fortgesetzte Darreichung hoher Strontiumdosen wahrscheinlich erzielt hat. Es wird sich empfehlen mit der Verfütterung hoher Strontiumdosen, die bei gewöhnlicher Nahrung mit Sicherheit rasch zu starker Knochengewebsneubildung führt, nicht zu lange fortzufahren, sondern bald mit der Zufuhr von Kalk zu beginnen.

Auch ist es ratsam, nicht gar zu hohe Strontiumdosen zu geben, da sonst wegen der starken Knochengewebswucherung erhebliche Schmerzen eintreten können. Als später nochmals ein Versuch mit der Strontiumtherapie gemacht wurde und für 12 Tage 5 g Strontium lacticum pro die gegeben wurden, entwickelte sich nämlich bei dem Kinde klinisch dasselbe schwere Krankheitsbild, wie ich es bei Sr-Dogge I geschildert habe. Das Kind zeigte zunehmende Mattigkeit und beim Laufen im Laufstuhl größere Ängstlichkeit, vor allem traten starke Schmerzen auf, die wohl wie bei Sr-Dogge I auf die starken periostalen Knochengewebswucherungen zurückzuführen sind.

In der zweiten Periode sollte das massenhaft vorhandene osteoide Knochengewebe nach Aussetzen des Strontiums durch nachträgliche reichliche Kalkzufuhr zur Verkalkung gebracht werden. Wie Scholz angibt, ist die Verkalkung aber nicht in der gewünschten Weise eingetreten. Das Ausbleiben der Verkalkung ist, wie bereits oben erwähnt, wahrscheinlich auf das gleichzeitige Bestehen einer Rachitis zurückzuführen. Außerdem hatte aber, was noch bedenklicher erscheint, nach der 4wöchentlichen Darreichung des Calcium lacticum die Knochenbrüchigkeit nicht abgenommen, sondern sogar zugenommen, so daß es bei den geringsten ungeschickten Bewegungen des Kindes zu Knochenbrüchen an den Oberschenkeln kam.

Eine Erklärung hierfür geben vielleicht die mir damals noch nicht

vorliegenden Beobachtungen Oehmes und Cagnettos, die nach dem Aussetzen der Strontiumdarreichung bei kalkreicher Nahrung eine nachträgliche Zerstörung des sklerotischen Knochengewebes sahen, die in den Versuchen Cagnettos — allerdings nur bei in ihrem Ernährungszustand stark reduzierten Versuchstieren — zu einer hochgradigen Porose geführt hat. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das vermehrte Auftreten von Knochenbrüchen bei dem osteopsathyrotischen Kinde gerade nach der Periode der kalkreichen Ernährung ebenfalls auf eine vermehrte Einschmelzung des vorher unter der Strontiumwirkung gebildeten osteoidsklerotischen Knochengewebes zurückzuführen ist. Ich selbst habe bei Bulldogghund IV nach dem Aussetzen des Strontiums und kalkreicher Ernährung eine solche Einschmelzung des sklerotischen Knochengewebes nicht beobachtet, sondern eine sekundäre Verkalkung desselben eintreten sehen.

Wenn wir berücksichtigen, daß es bei zu hoher Strontiumdosis oder zu langer Fortsetzung der Strontiumdarreichung leicht zur Ausbildung einer neuen schweren Knochenerkrankung kommen kann und wenn wir außerdem mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß die bei Verfütterung hoher Strontiumdosen sich rasch entwickelnden großen Mengen osteoiden Knochengewebes bei nachträglicher kalkreicher Ernährung wieder eingeschmolzen werden, so erscheint es zweckmäßiger für die Durchführung der Strontiumtherapie den anderen oben angegebenen Weg einzuschlagen, auf dem sich allerdings nur eine geringere Sklerose erzeugen läßt, deren Knochengewebe aber ganz oder fast vollständig verkalkt ist. Man würde dann bei gewöhnlicher Nahrung nur so viel Strontium geben dürfen, daß die Vermehrung des Knochengewebes nur einen solchen Grad erreicht, daß alles Knochengewebe noch verkalkt werden kann. Bei dem osteopsathyrotischen Kinde von Scholz würde beispielsweise $^1/_2$ g, höchstens 1 g Strontium lacticum bei gewöhnlicher Nahrung vielleicht schon ausreichend gewesen sein, um eine geringe, aber gut verkalkte Sklerose der Knochen zu erzeugen. Diese Methode hat vor allem auch den Vorteil, daß man nicht erst wie bei der anderen Art der Durchführung der Strontiumtherapie einen immerhin schwer pathologischen Zustand der Knochen zu setzen braucht, sondern gleich einen gut verkalkten, wenn auch weniger hochgradig sklerotischen Knochen erhält.

Schlußsätze.

Auf Grund der in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten neuen Versuche lassen sich folgende Schlußsätze aufstellen.

1. Größere Mengen von Strontium können wahrscheinlich nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden. Die Bedingungen für eine Substitution des Calciums durch das Strontium sind um so günstiger, je weniger Calcium im Verhältnis zum Strontium zugeführt wird. Der

Grad der Wirkung des Strontiums auf das Knochenwachstum ist deshalb nicht nur abhängig von der Höhe der verabreichten Strontiumdosis, sondern außerdem von den gleichzeitig in der Nahrung vorhandenen Kalkmengen. Aus diesem Grunde tritt bei mäßigen Strontiumdosen und gleichzeitig sehr kalkreicher Nahrung eine wesentliche Beeinflussung des Knochenwachstums überhaupt nicht ein (Sr-Dogge IV), bei denselben Strontiumdosen und einem gewöhnlichen Kalkgehalt der Nahrung macht sich die Wirkung des Strontiums auf das Knochenwachstum nur in mäßigem Grade geltend (Sr-Dogge III) und endlich, wenn die Verfütterung der gleichen Strontiumdosen mit kalkarmer Nahrung kombiniert wird, ist der Ausschlag am stärksten (Sr-Dogge I und II), weil bei dieser Versuchsanordnung die Bedingungen für eine Substitution des Calciums durch das Strontium am günstigsten sind. Bei letzterer Versuchsanordnung kommt es unter der Wirkung des Strontiums zu einer hochgradigen Sklerose des gesamten Skeletts.

2. Die unter dem Einfluß des Strontiums auftretende Osteosklerose kommt dadurch zustande, daß das Strontium die Resorption des Knochengewebes herabsetzt und die Apposition steigert.

3. Die Steigerung der Knochengewebsapposition ist auf eine Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe zurückzuführen, die sich auch an Stellen geltend machen kann, an denen normalerweise und auch bei kalkarmer Nahrung eine Tendenz zum Abbau besteht, so beispielsweise in den ältesten Teilen der Spongiosa an den Grenzen der Metaphysen gegen die Diaphysen, an der Innenfläche der Corticalis und endlich im Markraum selbst, und hier eine Knochengewebsneubildung hervorruft.

4. Unter dem Einfluß des abnormen Reizes, den das Strontium auf das osteogene Gewebe ausübt, weicht der Wachstumsmodus der Knochen von dem gewöhnlichen Bauplan, wie er durch die sonst das Knochenwachstum regelnden Momente bedingt wird, erheblich ab. Infolge der durch das Strontium bedingten Herabsetzung der Resorption und Steigerung der Apposition erfährt nämlich der Wachstumsmodus der Knochen eine ähnliche Änderung wie bei der durch Verfütterung elementaren Phosphors hervorgerufenen Phosphorsklerose Wegners, die mit dem Bilde der Strontiumsklerose die weitgehendste Ähnlichkeit hat.

5. Außerdem besteht gleichzeitig eine sehr große Ähnlichkeit mit der menschlichen Rachitis, weil es, sobald die Strontiumsklerose einen höheren Grad erreicht, zu einem Ausfall der Knorpel- und Knochenverkalkung kommt. Trotzdem haben beide Skelettveränderungen nichts miteinander zu tun. Das Charakteristische für die Strontium-Knochenerkrankung ist die Sklerose; das Fortfallen der Knorpel- und Knochenverkalkung ist eine sekundäre Erscheinung, die auf einem zu geringen Kalkangebot bzw. einer zu geringen Kalkresorption beruht. Einmal

wird nämlich dadurch, daß unter dem Einfluß des Strontiums eine die Norm übersteigende Vermehrung des Knochengewebes erfolgt, ein relativer Kalkmangel bedingt. Zweitens kommt es aber schon längst bevor die Vermehrung des Knochengewebes einen solchen Grad erreicht hat, daß der gesteigerte Kalkbedarf durch ein gewöhnliches Kalkangebot nicht mehr gedeckt werden könnte, zu einem Auftreten kalklosen Knochengewebes, weil eine Resorption des Strontiums offenbar nur auf Kosten des Calciums möglich ist; es muß deshalb je mehr Strontium zur Resorption kommt, gleichzeitig das Kalkangebot bzw. die Kalkresorption gegenüber der Norm entsprechend verringert sein.

6. Bei Kalkmangel in der Nahrung kommt es trotz der zu geringen Kalkzufuhr nicht zur Ausbildung abnormer Mengen unverkalkten Knochengewebes, weil der Organismus sich dem zu geringen Kalkangebot anpaßt und nur so viel Knochengewebe neubildet, wie mit den geringen, noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen noch verkalkt werden kann. Diese Anpassung des Knochenwachstums an das jeweilige Kalkangebot kommt dadurch zustande, daß durch gesteigerten Umbau und vermehrte Einschmelzung alten Knochengewebes ein immer lockererer Knochen gebaut wird, dessen Knochengewebsmenge so vermindert ist, daß sie mit den geringen mit der Nahrung noch zugeführten und durch die vermehrte Resorption alten Knochengewebes frei werdenden Kalkmengen noch eben verkalkt werden kann. Das Calcium hat also außer der Fähigkeit das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren noch eine zweite Bedeutung für das Knochenwachstum insofern, als die Menge des zu produzierenden Knochengewebes von dem jeweiligen Kalkangebot abhängig ist. Wenn nun der in der Nahrung fehlende Kalk durch Strontium substituiert wird, so wird trotz des Kalkmangels die Knochengewebsmenge in ähnlichem Maße wie bei kalkreicher Nahrung vermehrt und sogar darüber hinaus. Dem Strontium kommt also eine ähnliche Wirkung auf die Knochengewebsproduktion zu wie dem Calcium, dagegen bleibt das neugebildete Knochengewebe weich, osteoid, weil dem Strontium die zweite Funktion des Calciums, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren nur in sehr unvollkommenem Maße zukommt. Das Strontium ist nicht imstande, das Calcium im Knochensystem physiologisch vollkommen zu vertreten.

7. Wegen des starken Einflusses des Strontiums auf die Knochengewebsproduktion kann vielleicht eine therapeutische Anwendung des Strontiums bei solchen Krankheitszuständen des Skeletts in Frage kommen, bei denen aus irgend einem Grunde die Knochengewebsmenge gegenüber der Norm vermindert ist, so bei Osteoporose, bei mangelnder Callusbildung und besonders bei der Osteopsathyrosis, da diese Erkran-

kung in diametralem Gegensatz zur Strontiumsklerose steht insofern, als hier die Apposition die Resorption weit überwiegt, dort die Apposition hinter der Resorption zurückbleibt. Inwieweit die, wie mir scheint, zunächst theoretisch gut begründete Strontiumtherapie sich praktisch bewähren wird, müssen weitere Forschungen entscheiden.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit ist von Wieland[1]) auf der 82. Versammlung des Schweizer ärztlichen Zentralvereins in Basel ein Fall von idiopathischer Osteopsathyrosis bei einem $12^1/_2$jährigen Mädchen demonstriert worden, der, wie in einer Anmerkung bei der Korrektur bemerkt wird, im Anschluß an die Demonstration mit gutem Erfolg mit Strontium behandelt worden ist. Es heißt dort, daß eine seit 2 Monaten durchgeführte Behandlung mit täglich 4,0 Strontium lacticum und mit 4,0 Calcium lacticum „zu einer auffälligen, klinisch heute leicht konstatierbaren Festigung der bisher nachgiebigen und druckempfindlichen, osteoporotischen Knochen geführt hat".

Hervorgehoben sei, daß Wieland in seinem Fall das Bestehen einer Rachitis oder einer sogenannten juvenilen Osteomalacie ausdrücklich ausschließt, während bei dem Scholzschen Fall, wie oben ausgeführt, als eine der Ursachen des Mißerfolges der Strontiumtherapie eine gleichzeitig bestehende Rachitis in Frage kommen kann. Wieland hat, wie in einzelnen Perioden auch Scholz, recht hohe Strontiumdosen verabfolgt; es ist trotzdem nicht zu einer zu starken Strontiumwirkung gekommen, weil gleichzeitig Calcium in fast denselben Mengen zugeführt wurde (vergl. Schlußsatz 1).

Literaturverzeichnis.

Aron, H. u. R. Sebauer, Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. Biochem. Zeitschr. **12**. 1908.

Cagnetto, G., Lesioni tardive dello scheletro in seguito a sospensione di lungo trattamento con sali di stronzio e loro rapporto con le alterazioni nel ricambio del calcio. Atti del I. Congresso internationale dei Patologi. Torino 2.—5. Oktober 1911, Torino 1912, 298.

Dibbelt, W., Die Pathogenese der Rachitis. Abschnitt II. Arbeiten aus dem path. Institut zu Tübingen **7**, 1909.

Dibbelt, W., Die Bedeutung der Kalksalze für die Schwangerschafts- und Stillperiode. Ziegl. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. **48**. 1910.

Dibbelt, W., Die experimentelle Erforschung der Rachitis. Ergeb. der wissenschaftl. Med. 1910.

Götting, H., Über die bei jungen Tieren durch kalkarme Ernährung und Oxalsäurefütterung entstehenden Knochenveränderungen. Virch. Arch. **197**. 1909.

[1]) Wieland, Demonstration eines Falles von idiopathischer Osteopsathyrosis (Typus Lobstein). 82. Vers. d. ärztl. Centralvereins. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1912, Nr. 23.

Heubner, W., Versuche über den Phosphorumsatz des wachsenden Organismus. Verhandl. d. 26. Vers. d. Ges. f. Kinderheilk. Salzburg 1909.

Kassowitz, M., Die Phosphorbehandlung der Rachitis. Zeitschr. f. kl. Med. **7**. 1884.

Korsakov, N., Sur la reproduction artificielle du rachitisme chez quelques animaux. Internat. Zoolog. Kongress. Moskau 1892.

Lehnerdt, Fr., Zur Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Strontium.

1. Mitteil.: Der Einfluß des Strontiums auf die intrauterine Entwicklung des Knochengewebes. Ziegl. Beitr. z. Path. u. z. path. Anat. **46**, 1909.

2. Mitteil.: Strontiumfütterungen an säugende Tiere. Ebenda **47**. 1909.

Lehnerdt, Fr., Phosphorsklerose und Strontiumsklerose. Jahrb. f. Kinderheilk. **72**, 1910.

Lehnerdt, Fr., Warum bleibt das rachitische Knochengewebe unverkalkt? Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6**. 1910.

Lipschütz, A., Untersuchungen über den Phosphorhaushalt des wachsenden Hundes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **62**, 238. 1910.

Miwa, S. u. W. Stoeltzner, Über die bei jungen Hunden durch kalkarme Fütterung entstehende Knochenerkrankung. Ziegl. Beitr. z. Pathol. u. z. pathol. Anat. **24**. 1898.

Oehme, K., Über den Einfluß von Strontiumphosphat auf das Knochenwachstum bei kalkarmer Kost. Ziegl. Beitr. z. Path. u. z. path. Anat. **49**. 1910.

Schabad, J. A., Phosphor, Lebertran und Sesamöl in der Therapie der Rachitis. Zeitschr. f. klin. Medizin. **69**. 1910.

Schmorl, G., Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4**. 1909.

Scholz, L., Über Osteopsathyrosis, ein Beitrag zur Wirkung des Strontiums beim Menschen. Jahrb. f. Kinderheilk. **76**, Heft 1, S. 30. 1912.

Stilling, H. u. J. v. Mering, Über die experimentelle Erzeugung der Osteomalacie. Zentralbl. f. d. med. Wissensch., Nr. 45. 1889.

Stoeltzner, H., Über den Einfluß von Strontiumfütterung auf die chemische Zusammensetzung des wachsenden Knochens. Biochem. Zeitschr. **12**. 1908.

Stoeltzner, W., Die zweifache Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum. Pflügers Arch. f. d. gesamt. Physiologie **122**. 1908.

Voit, E., Über die Bedeutung des Kalkes für den tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **16**. 1880.

Wegner, G., Der Einfluß des Phosphors auf den Organismus. Virchows Arch. **55**. 1872.

Erklärung der Tafeln I—VII.

Tafel I.

Alle auf Tafel I und II abgebildeten Knochen sind in natürlicher Größe wiedergegeben. Die Abbildungen der makroskopischen Präparate sind ohne weitere Erklärung verständlich, im übrigen verweise ich auf die ausführliche makroskopische Beschreibung.

Fig. 1. Rippe von Sr-Dogge I.
Fig. 2. Rippe von Sr-Dogge II.
Fig. 3. Rippe von Sr-Dogge III.
Fig. 4. Rippe vom Kalkhund.
Fig. 5. Mittelhandknochen von Sr-Dogge I.
Fig. 6. Distales Ende des Femur von Sr-Dogge I.

Tafel II.

Fig. 1. Distales Ende des Femur von Sr-Dogge II.
Fig. 2. Distales Ende des Femur von Sr-Dogge III.
Fig. 3. Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel von Sr-Dogge II.
Fig. 4. Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel von Sr-Dogge I.
Fig. 5. Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel von Sr-Dogge IV.
Fig. 6. Querschnitt durch den Unterkiefer von Sr-Dogge I.
Fig. 7. Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberarms von Sr-Dogge II.
Fig. 8. Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberschenkels von Sr-Dogge II.
Fig. 9. Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberarmes von Sr-Dogge III.
Fig. 10. Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberarmes von Sr-Dogge IV.

Tafel III.

Fig. 1. Rippe von Sr-Dogge I. Starke Verbreiterung der Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels. Die Knorpelknochengrenze zeigt einen leicht welligen Verlauf. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist dürftig, aber ziemlich regelmäßig. Außerordentlich starke Sklerose der Spongiosa. In den jüngeren Abschnitten der Spongiosa nimmt die Apposition osteoiden Knochengewebes von der Wachstumsgrenze ab allmählich zu. Am stärksten ist die Sklerose in den ältesten Teilen der Spongiosa ausgebildet, wo der unverkalkte Anteil des Knochengewebes den verkalkten bei weitem überwiegt. Bezüglich aller weiteren Einzelheiten muß auf die ausführliche mikroskopische Beschreibung verwiesen werden.
Fig. 2. Rippe von Sr-Dogge II. Die Zone des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels ist schmal. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist sehr mangelhaft und fehlt an verschiedenen Stellen ganz. Nahe der Wachstumsgrenze mäßige Sklerose der Spongiosa infolge zunehmender osteoider Apposition. Die übrige Spongiosa ist ebenso wie die Corticalis sehr locker gebaut, aber überwiegend gut verkalkt.

Tafel IV.

Fig. 1. Rippe von Sr-Dogge III. An der Wachstumsgrenze ist die präparatorische Knorpelverkalkung stellenweise defekt. Verbreiterung der Zone des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels und der Zone des provisorisch verkalkten Knorpels. In der letzteren sind die verkalkten Knorpelspangen zum Teil eingebrochen oder sogar stärker zertrümmert. Die übrige Spongiosa und die Corticalis ist sehr dicht und überwiegend gut verkalkt; nach der Wachstumsgrenze zu nimmt der verkalkte Anteil des Knochengewebes ab.
Fig. 2. Distales Ende der Tibia von Sr-Dogge I (halber Längsschnitt). Der Intermediärknorpel ist stark verbreitert. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist dürftig, aber bis auf einen kleinen Defekt (nahe dem rechten Rande des Bildes) unregelmäßig. Sehr stark osteoid-sklerotische Spongiosa. Die Corticalis ist verbreitert und fast gänzlich unverkalkt geblieben. In den jüngsten Teilen des Epiphysenknochenkernes völliger Ausfall der Knorpelverkalkung.

Tafel V.

Fig. 1. Distales Ende der Ulna von Sr-Dogge I (halber Längsschnitt). Stark osteoidsklerotische Spongiosa. Abgesehen von der äußersten Peripherie völliger Ausfall der Knorpelverkalkung und rachitisähnliche Störung an der Wachstumsgrenze.
Fig. 2. Proximales Ende des Oberarms von Sr-Dogge II (halber Längsschnitt). Der Intermediärknorpel ist schmal. Die präparatorische Knorpelverkalkung

ist dürftig und nur an vereinzelten kleinen Stellen defekt. Die ganze Spongiosa ist im Vergleich zur Norm und vor allem gegenüber der starken Sklerose der Spongiosa in den Röhrenknochen von Sr-Dogge I (vgl. Tafel VI, Fig. 2) sehr locker gebaut, aber überwiegend gut verkalkt; nur nach der Wachstumsgrenze zu ist eine etwas reichlichere osteoide Apposition vorhanden. Die Corticalis ist am äußersten Ende der knöchernen Diaphyse abnorm schmal und porotisch aber gut verkalkt; auch das Knochengewebe des Epiphysenknochenkernes ist abnorm dürftig, aber gleichfalls überwiegend gut verkalkt.

Tafel VI.

Fig. 1. Knorpelknochengrenze von einer Rippe von Sr-Dogge III. Zertrümmerung der jüngsten aus provisorisch verkalkten Knorpelspangen bestehenden Spongiosa mit Dislokation der Fragmente. Stellenweise reicht die Knorpelverkalkung etwas höher als normal in den hypertrophischen Knorpel hinauf, daneben ist die präparatorische Knorpelverkalkung zum Teil lückenhaft.

Fig. 2. Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel von Sr-Dogge II (stärkere Vergrößerung eines Teiles des auf Tafel II, Fig. 3 in natürlicher Größe abgebildeten Querschnittes). Starke Rarefizierung der alten verkalkten Compacta. Die Resorptionsräume innerhalb der alten Compacta sind ebenso wie der zentrale Markraum durch endostales osteoides Osteophytengewebe ausgefüllt. Periostal ganz enorm starke Osteophytenbildung.

Tafel VII.

Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberarmes von Sr-Dogge II (schwache Vergrößerung des auf Tafel II, Fig. 7 in natürlicher Größe abgebildeten Querschnittes). Porose der alten verkalkten Compacta. Periostal ist der alten Corticalis ein locker gebautes unverkalktes Osteophytengewebe aufgelagert. Der Markraum der Diaphyse ist durch herdweise angeordnetes osteoides endostales Osteophytengewebe ausgefüllt, desgleichen die Resorptionsräume innerhalb der alten verkalkten Compacta. Letzteres tritt besonders auf der unteren Seite des Bildes sehr deutlich hervor.

Fig. 1.

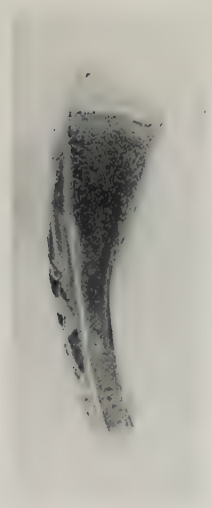

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

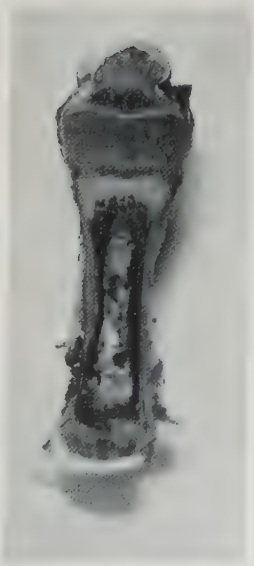

Fig. 5.

Fig. 6.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

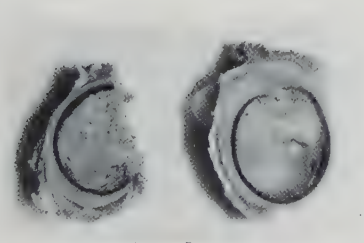

Fig. 7.

Fig. 8.

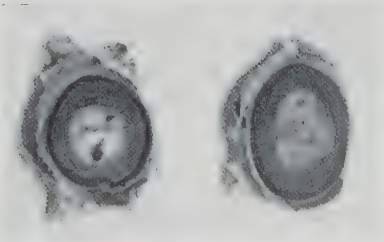

Fig. 9.

Fig. 10.

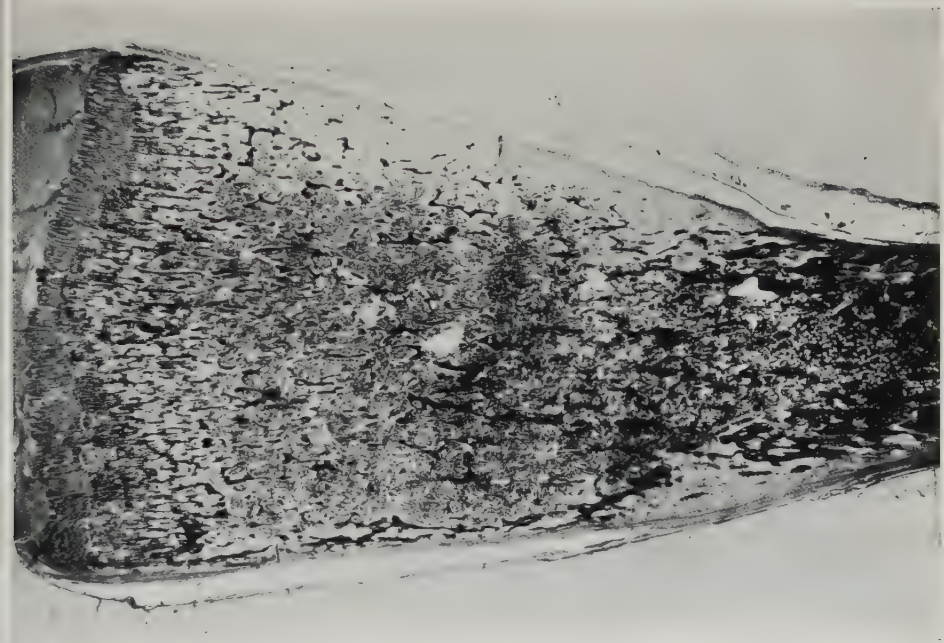

Fig. 2.

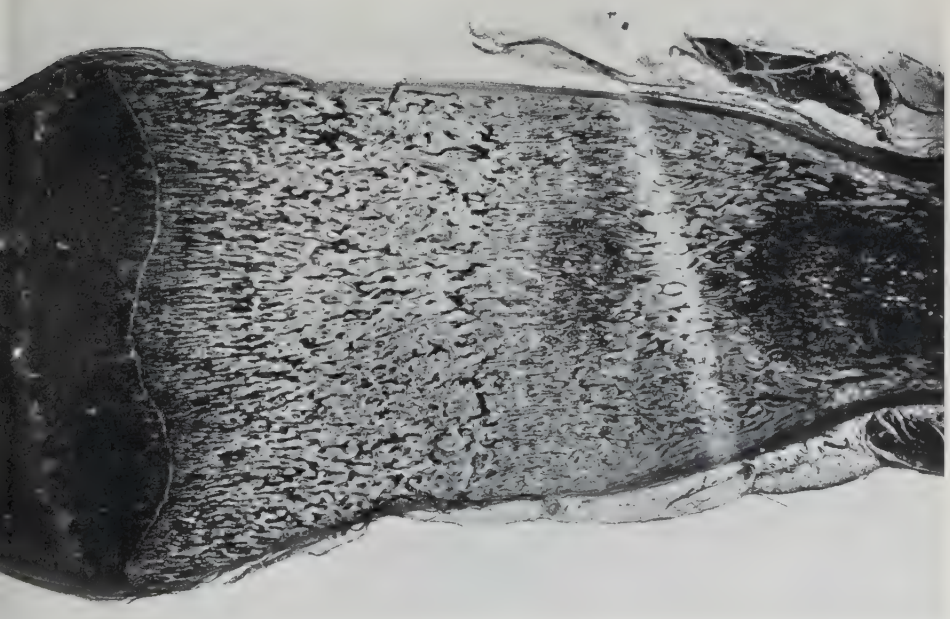

Fig. 1.

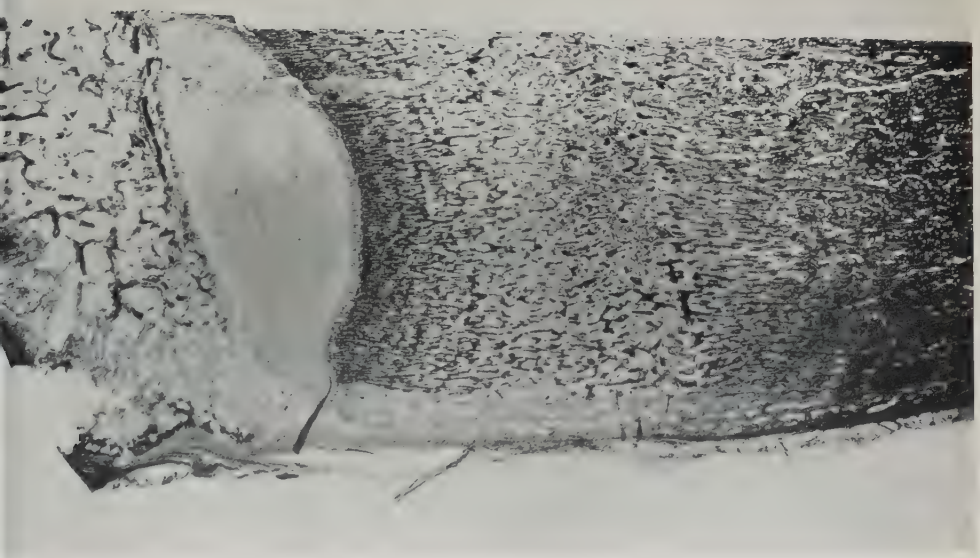

Fig. 2.

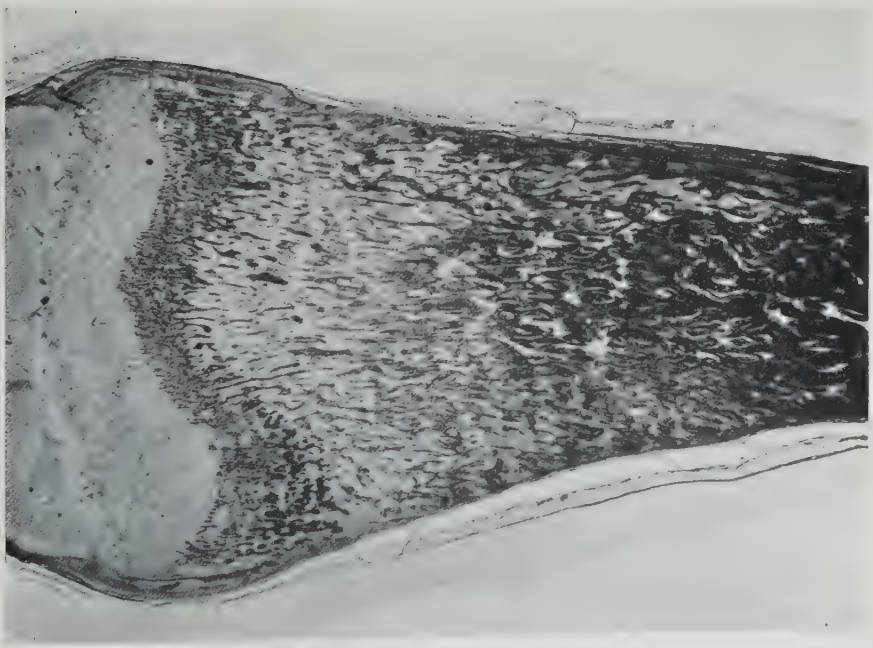

Fig. 1.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

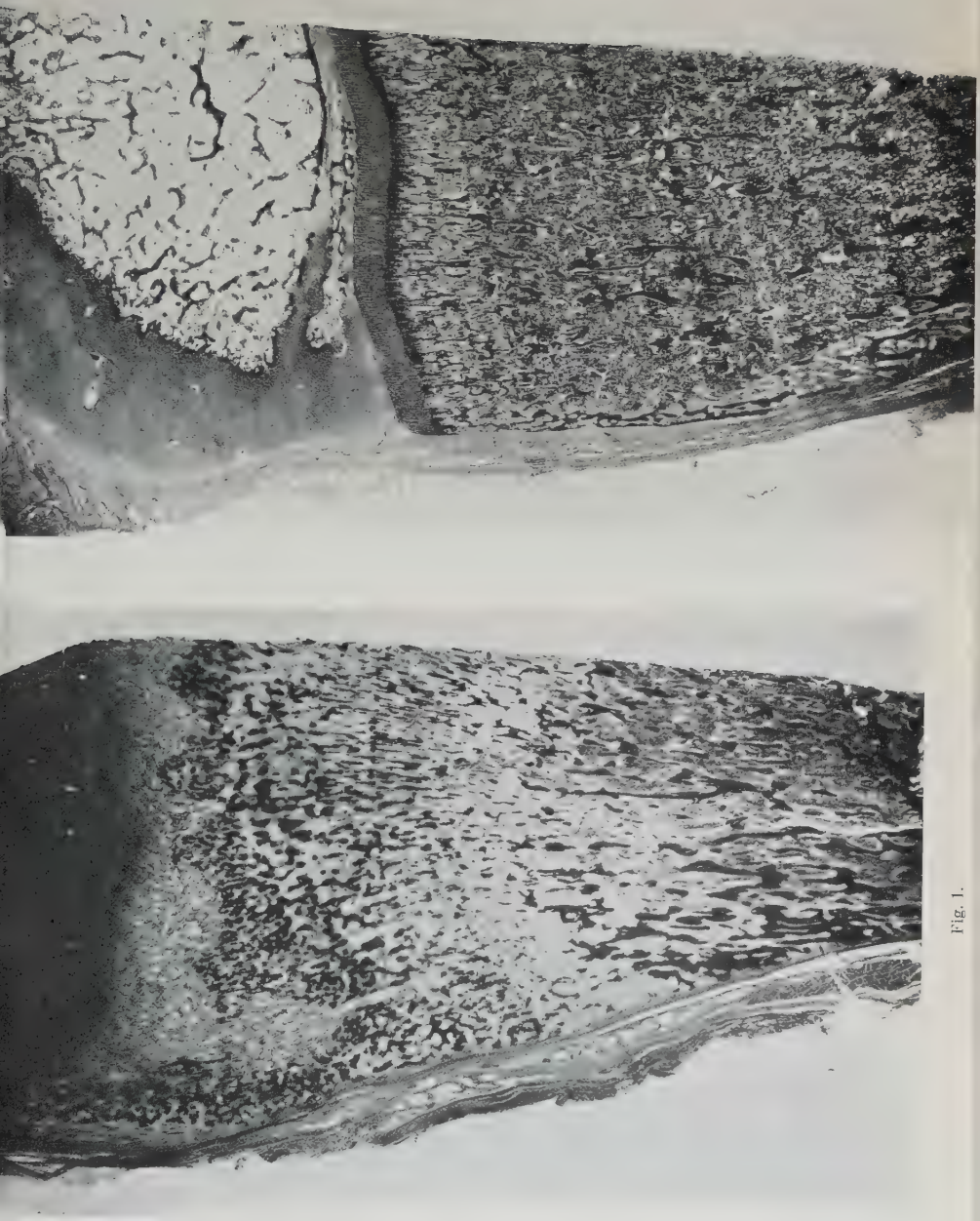

Fig. 1.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

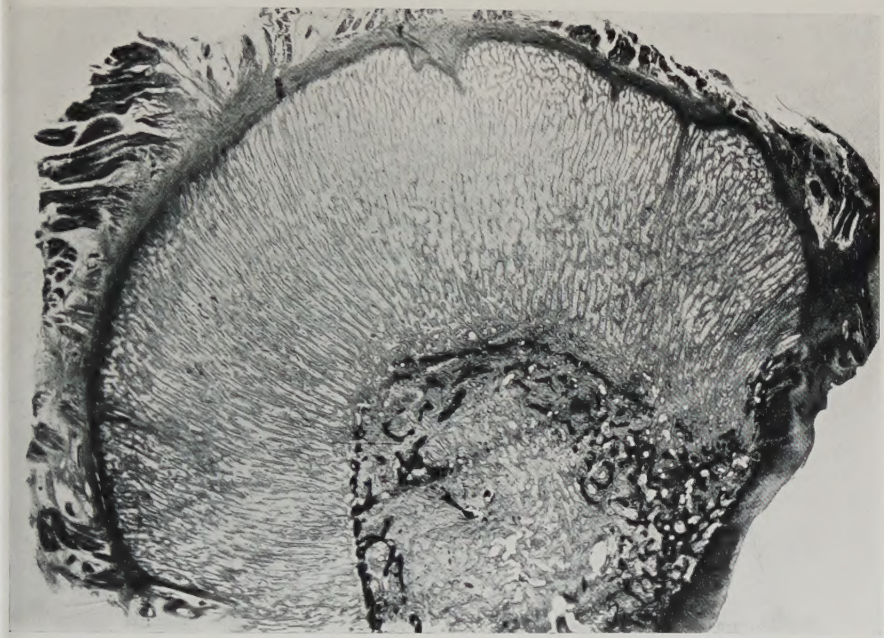

Fig. 2.

Fig. 1.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Verlag von Julius Springer in Berlin.